

肝炎ウイルス・肝がん検診 エビデンスレポート



平成22年度 がん研究開発費
「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

肝炎ウイルス・肝がん検診 エビデンスレポート

2011 年 3 月 31 日

平成 22 年度 がん研究開発費

「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

目次

要旨.....	1
図表一覧	3
I. 目的.....	4
II. 肝がんの疫学.....	6
III. 肝炎ウイルス・肝がん検診の現状.....	11
IV. 肝炎ウイルス・肝がん検診の評価.....	15
1. 評価方法	15
2. 対象文献の選定	18
3. 結果	18
CQ1. 肝炎ウイルス感染から肝がん発生に至る自然史.....	19
CQ2. 無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか.....	23
CQ3. 肝炎ウイルス関連疾患のハイリスク者を対象とした超音波検診により、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか.....	24
CQ4. 肝炎ウイルス・肝がん検診の精度.....	26
CQ5. スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか.....	28
CQ6. 肝炎ウイルス検診(B 型肝炎ウイルススクリーニング・C 型肝炎ウイルススクリーニング)の精密検査として行われている針生検はどのような不利益をもたらすか	29
CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか.....	31
CQ8. 肝炎ウイルス・キャリアを対象としたインターフェロン治療はどのような不利益をもたらすか.....	37
CQ9. B 型肝炎ウイルス・キャリアを対象として、核酸アナログ治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか.....	46
CQ10. B 型肝炎ウイルス・キャリアを対象とした核酸アナログ治療はどのような不利益をもたらすか.....	48
V. 肝炎・肝がんにおけるモデルの検討.....	49
VI. がん検診評価におけるモデルの利用と問題点.....	57
VII. 諸外国におけるエビデンスレポートやガイドラインの評価.....	59
VIII. 新たな研究への提言.....	62
文献	64
肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート外部評価者	85

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成関係者名簿	86
謝辞	88

要旨

背景

わが国における肝がんの罹患数は 42,194 人(2005 年推定値)、死亡数は 32,725 人(2009 年確定数)であり、死因簡単分類中、罹患数で 4 番目、死亡数で 3 番目に多いがんである。年齢調整罹患率・年齢調整死亡率は 1995 年までは増加傾向であったが、以後は緩やかな減少を示している。また、男性の罹患率・死亡率は、女性と比較すると一貫して高い傾向にある。2005 年の年齢調整罹患率(人口 10 万人あたり)は男性 30.1、女性 10.1、2009 年の年齢調整死亡率(人口 10 万人あたり)は男性 19.7、女性 6.6 である。

肝炎ウイルス・肝がん検診の評価

1) 検討対象

肝炎ウイルス・肝がん検診の評価の対象とした方法は、肝炎ウイルス・キャリア検査(B 型肝炎ウイルススクリーニング、C 型肝炎ウイルススクリーニング)と超音波検査である。肝炎ウイルス・キャリア検査の対象者は無症状者、超音波検査の対象者は無症状者と高危険群の両者とした。

2) 方法

根拠となる文献は、MEDLINE、医学中央雑誌を中心に、さらに関連学会誌のハンド・サーチを加え、1985 年 1 月から 2009 年 9 月に至る関連文献を抽出し、Clinical Question ごとに結果をまとめた。

3) 結果

① B 型肝炎ウイルススクリーニング

B 型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)キャリアは、信頼性の高い HBV 関連抗原・抗体検査のスクリーニング及び PCR 法による HBV DNA 検査により、確定診断することが可能である。B 型肝炎ウイルススクリーニング検査を行うことで、B 型肝炎ウイルス関連疾患の死亡率を減少させる効果は証明されていない。無作為化比較対照試験、コホート研究、メタ・アナリシスにより、B 型慢性肝疾患に対する抗 HBV 治療介入が、肝がんや肝硬変への進行を抑え、肝疾患関連死亡率の低下に寄与することが報告されている。

② C 型肝炎ウイルススクリーニング

C 型慢性肝炎は、第三世代 HCV(hepatitis C virus)抗体陽性者に対して PCR 法による HCV RNA 検査を行うことによって確定診断することが可能である。C 型肝炎ウイルススクリーニング検査を行うことで、C 型肝炎ウイルス関連疾患の死亡率を減少させる効果は証明されていない。インターフェロン治療によって C 型慢性肝炎・肝硬変における肝がんの発生を抑制するという、無作為化比較対照試験・コホート研究及びそれらを統合したメタ・アナリシスが存在する。また、インターフェロン治療が C 型慢性肝炎患者の総死因死亡率を減少させるというコホート研究も複数存在している。現在、C 型慢性肝炎に対する標準療法はペグインターフェロン α + リバビリン併用療法であるが、肝がん発生抑制効果は主に SVR(Sustained Virological Response, ウイルス学的著効)例に認められることから、よりウイ

ルス排除率が期待できるペグインターフェロン α +リバビリン併用療法がC型慢性肝炎による死亡を抑制すると考えるのは、妥当である。しかし、無視できない不利益も存在する。

③ 超音波検査

A. 無症状者対象の超音波検査

無症状者を対象とした超音波検査については、肝がん罹患率・死亡率減少効果を評価した研究はない。

B. 高危険群を対象とした超音波検査

肝がん高危険群に対する定期的な超音波検査について、肝がん死亡率減少効果を検討した報告は、無作為化比較対照試験が1編とコホート研究が1編あるが、超音波検査の肝がん死亡率減少効果を確定する証拠としては不十分である。

モデル解析の評価

モデル解析を用いたがん検診の評価は限定的であり、ガイドラインにおける利用も確定していない。肝炎ウイルス検診に関するモデルも経済評価研究で用いられているが、モデルの構築や使用するデータの問題もある。がん検診の有効性評価におけるモデル化の利用については、今後の検討が必要である。

諸外国におけるエビデンスレポートやガイドラインの評価

肝炎ウイルス・キャリア検査は、米国では一般健常者に対するスクリーニングは推奨していない。高危険群に対する検査は、その評価が分かれている。韓国では高危険群を対象とした超音波検査が行われているが、米国では一定の評価をするレポートもあるものの、検診の効果は明らかでなく、不利益を無視できないとするものもある。

研究への提言

肝炎ウイルス・キャリアを対象としたインターフェロン治療については効果を認めるが、無症状者を対象とした肝炎ウイルス・キャリア検査を対策型検診として行っている国はない。わが国では、平成14年度から老人保健事業として肝炎ウイルス・キャリア検査が開始され、以降も健康増進事業として継続していることから、その成果について正しく評価すべきである。また、証拠の連鎖(chain of evidence)を活用するためのモデルを用いた新たな評価方法の検討もしていく必要がある。

「肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート」は、平成22年度がん研究開発費を得て行った研究成果として取りまとめられたものである。本エビデンスレポートの内容は、科学的根拠に基づく研究班の評価を提示したものであり、厚生労働省の見解や政策を示したものではない。

図表一覧

- 図 1 わが国における肝がん年齢階級別罹患率の年次推移
- 図 2 わが国における肝がん年齢階級別死亡率の年次推移
- 図 3 肝がん年齢調整死亡率の国際比較(男性)
- 図 4 肝がん年齢調整死亡率の国際比較(女性)
- 図 5 B 型および C 型肝炎ウイルス感染者率の推移
- 図 6 肝炎ウイルス検診のフローチャート
- 図 7 肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成過程
- 図 8 肝炎ウイルス・肝がん検診の Analytic Framework と対応する Clinical Questions

- 表 1 B 型肝炎ウイルス検診実績
- 表 2 C 型肝炎ウイルス検診実績
- 表 3 英文文献検索式(MEDLINE)
- 表 4 和文文献検索式(J Dream II・医学中央雑誌・日本消化器集団検診学会雑誌)
- 表 5 Clinical Question 別採用文献数
- 表 6 高危険群対象の超音波検診の評価
- 表 7 針生検による合併症
- 表 8 インターフェロン治療の評価(B 型肝炎対象)
- 表 9 インターフェロン治療の評価(C 型肝炎・肝硬変対象)
- 表 10 インターフェロン治療の評価(C 型肝炎・慢性肝炎対象)
- 表 11 インターフェロン治療による国内臨床治験における主な有害事象
- 表 12 モデル評価文献の検索式

添付書類

- 添付書類 1 採用文献リスト
- 添付書類 2 検索外追加文献リスト
- 添付書類 3 Clinical Question 別エビデンス・テーブル
- 添付書類 4 肝炎ウイルス・肝がん検診検査方法別文献の構造化要約
- 添付書類 5 肝炎ウイルス・肝がん検診関連経済評価の構造化要約

I. 目的

わが国における肝がんによる死亡者数は年間 3 万人以上であり、その約 70%は HCV 抗体陽性である¹⁾。平成 14 年度から「C 型肝炎等緊急総合対策」として、老人保健事業における肝炎ウイルス検診が開始された。その後、平成 20 年度からインターフェロン治療に対する医療費の助成も開始され、助成の範囲も拡充した。さらに、平成 22 年から肝炎対策基本法が施行され、肝炎対策が総合的に推進されるに至っている。

肝炎対策の法的整備が進む一方で、肝炎ウイルス検診に関する評価は十分とはいえない状況にある。肝炎対策導入の科学的根拠は明確にされておらず、平成 14 年度以降に展開された対策そのものの評価も十分ではなく、地域保健・健康増進事業報告などの検診成績が報告されるにとどまっている。しかし、C 型肝炎や肝がんの治療については、研究班や学会が主体となり診療ガイドラインが作成され、治療の標準化が推進されている^{2, 3)}。一方、肝炎ウイルス検診については、厚生労働省研究班(久道班・福井班)で評価が行われた^{4, 5)}。久道班での評価が肝炎ウイルス検診は相応な根拠があるという判断に対して、福井班では判断に足る根拠は不十分として、評価を保留している。久道班報告書は、肝がん検診の方法として肝炎ウイルス検診・超音波検診を位置づけているが、両者の評価方法は異なっている。超音波検診は通常のがん検診と同様に肝がん罹患率・死亡率をエンドポイントとした評価研究が行われていないことから、証拠不十分という判断になっている。一方、肝炎ウイルス検診については肝がん罹患率・死亡率をエンドポイントとした評価研究が行われていないにもかかわらず、わが国におけるインターフェロン治療の無作為化比較対照試験の結果を重視し、相応の証拠があるという判断を行っている。しかしながら、インターフェロン治療が肝がん罹患率・死亡率の減少につながるという評価に至る過程の明確な説明がなく、また治療以外の研究も十分な検証が行われなかった。

肝炎ウイルス検診は、高危険群を同定し肝がん発生予防のための治療介入を行うという点から、従来型のがん検診とは異なるタイプの検診である。また、肝がんだけではなく、中間結果となる肝硬変の疾病負担も極めて大きいことから、従来型の評価方法では対応できないという面もある。しかしながら、その最終目的は肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率の減少にある。肝炎ウイルス検診ばかりでなく、診断法の進歩に伴い、前がん病変となる高危険群を集約した上で検診や予防介入を行う方法が、胃がん検診や子宮頸がん検診でも検討されている。したがって、肝炎ウイルス検診の評価は予防介入を含む新たな検診方法にも影響を及ぼすものと考えられる。

わが国における肝炎ウイルス関連疾患による疾病負担から、肝炎予防の必要性は極めて大であり、肝炎の感染率の年齢分布からその対策の緊急性が考慮されるべきである。本レポートは、肝炎ウイルス検診の特殊性に鑑み、これまで本研究班で作成してきた「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」とは異なる評価のまとめを行った。すなわち、肝炎ウイルス検診及び超音波検診について系統的総括を行うだけではなく、新たな検診方法の評価、特にモデルの利用も併せて検討することを目的とし、エビデンスレポートとしてそ

の成果をまとめた。

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス.
(<http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html>, 2010.12.28.アクセス)
- 2) 厚生労働科学特別研究事業「C型肝炎の診療ガイドライン策定について」に関する研究班 編. C型肝炎診療ガイドライン. 医学書院. 2007.
- 3) 日本肝臓学会 編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン. 金原出版. 2009.
- 4) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(主任研究者 久道茂). 公衆衛生協会. 2001.
- 5) 「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係わる調査研究」班 基本的健康診査の健診項目のエビデンスに基づく評価に係わる研究 平成17年度分担研究報告(2006): 厚生労働省福井班報告書.

II. 肝がんの疫学

1. 肝がんのリスク要因

肝がんのリスク要因として以前から指摘されているものは、B 型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)、C 型肝炎ウイルス(hepatitis C virus, HCV)、飲酒、喫煙、アフラトキシン、経口避妊薬であり、近年では、糖尿病、肥満、鉄過剰など、代謝性の要因もリスクを上昇させると報告されている⁶⁾。

国内の疫学研究の系統的総括によると、HBV、HCV、飲酒、喫煙、糖尿病、肥満は、確実あるいはほぼ確実に、肝がんのリスクを上昇させる要因である⁷⁻⁹⁾。また、わが国では肝がん患者の 70%が HCV 抗体陽性、16%が HBs 抗原陽性であると報告されている¹⁰⁾。したがって、わが国では肝炎ウイルス感染が最も重要なリスク要因であるといえる。

2. 肝炎ウイルスの感染率・感染者数、遺伝子型

わが国における HBV、HCV の感染率・感染者数については、厚生労働省研究班が推定を行っている¹¹⁾。1995~2000 年の期間に全国の日本赤十字社で初回献血を行った者 3,485,648 人(献血時 16~64 歳、解析では 2000 年時点の年齢に換算しているため 16~69 歳)について、HBs 抗原及び HCV 抗体を測定した。HBs 抗原陽性率は 0.63%、HCV 抗体陽性率は 0.49%であった。HBs 抗原陽性率は性差を認め、男性 0.73%、女性 0.53%であった($p<0.001$)。年齢階級別に HBs 抗原陽性率をみると、男女にかかわらず年齢とともに上昇し、50~59 歳で高止まりとなった。16~19 歳の HBs 抗原陽性率は男性 0.26%、女性 0.20%であり、50~59 歳の HBs 抗原陽性率は男性 1.73%、女性 1.35%であった。HCV 抗体陽性率についてみると、男性 0.48%、女性 0.50%と性差を認めなかった。年齢階級別に HCV 抗体陽性率をみると、男女にかかわらず年齢とともに上昇するものの、HBs 抗原のような高止まりは認めなかった。16~19 歳の HCV 抗体陽性率は男性 0.11%、女性 0.14%であり、60~69 歳の HCV 抗体陽性率は男性 3.45%、女性 3.33%であった。地域別にみると、HBs 抗原陽性率は北海道地区で最も高く、HCV 抗体陽性率は中国地区、四国地区及び九州地区で高かった。2000 年の国勢調査結果を考慮して、わが国における年齢 15~65 歳の感染者数を推定した結果、HBV 感染者数は約 97 万人、HCV 感染者数(HCV 抗体陽性者のうち、70%が HCV RNA 陽性と仮定)は約 88 万人と推定された。

HBV の遺伝子型(genotype)は A~J まで存在する。わが国における HBV の遺伝子型は、B 型慢性肝炎患者を対象とすると genotype B、C がほとんどであり、それぞれ 10%前後、80~90%を占めるといわれてきた^{12, 13)}。しかし、献血者のうち NAT(核酸増幅検査)陽性者あるいは B 型急性肝炎患者についてみると、genotype A の占める割合が近年増加し、現在は 10~20%と報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。genotype A は欧米を中心に分布していることから、genotype A の割合の増加は、欧米出身の不特定多数と性交渉を持つことが一因と考えられている^{19, 20)}。HCV の遺伝子型は genotype 1~6 に大別され、さらに subtype に細分化される。わが国では 1b が最も多く 60~80%を占め、2a が 10~20%、2b が 10%前後である²¹⁻²⁸⁾。HBV、

HCV の遺伝子型は、病態や治療反応性に影響することが指摘されている。HBV の genotype A は、genotype B、C と比較して遷延化・慢性化しやすく、HCV の genotype 1b は、genotype 2a、2b と比較してインターフェロン治療に対する抵抗性を示す²⁷⁻³¹⁾。

3. 肝がんの罹患・死亡の動向

わが国における肝がんの罹患数は 42,194 人(2005 年推定値)、死亡数は 32,725 人(2009 年確定数)であり、死因簡単分類中、罹患数で 4 番目、死亡数で 3 番目に多いがんである¹⁾。

年齢調整罹患率・年齢調整死亡率は 1995 年までは増加傾向であったが、以後は緩やかな減少を示している¹⁾。大阪府がん登録データ(1981~2003 年)に基づいた検討によると、50~59 歳、60~69 歳、70~79 歳における肝がん罹患率のピークはそれぞれ 1986 年、1995 年、2000 年であり、それ以降は減少している。また、大阪府における罹患率の減少は、HCV に起因する肝がんの減少を反映していると報告されている³²⁾。

男性の罹患率・死亡率は、女性と比較すると一貫して高い傾向にある。2005 年の年齢調整罹患率(人口 10 万人あたり)は男性 30.1、女性 10.1、2009 年の年齢調整死亡率(人口 10 万人あたり)は男性 19.7、女性 6.6 である¹⁾。

年齢階級別の罹患率を 2005 年までの 20 年間でみると、男女ともに 65 歳以上の罹患率が増加傾向であるのに対して、男性で 45~64 歳の罹患率が減少傾向にある(図 1)。年齢階級別の死亡率を 2009 年までの 20 年間でみると、男性では 45~69 歳、女性では 55~69 歳の死亡率に減少を認める(図 2)¹⁾。75 歳未満の年齢調整死亡率を都道府県別にみると、男女ともに西日本で高い傾向にあり、HCV 抗体陽性率の地域分布を反映していると考えられる¹⁾。

全国 7 地域のがん登録によると、1993~1996 年に診断された肝がんの 5 年相対生存率は 17.1%であり、性差は認めない¹⁾。大阪府がん登録によると、2000 年に診断された肝がんの 5 年相対生存率は 23.0%であり、年次推移をみると上昇傾向にはあるものの、依然として生存率は低い³³⁾。臨床進行度別の 5 年相対生存率は、「限局」が 34.8%、「所属リンパ節転移あり」が 2.3%、「隣接臓器浸潤あり」が 7.8%、「遠隔転移あり」が 1.7%であり、「限局」であっても極めて低い生存率にとどまっている。

わが国における肝がんの死亡率を諸外国と比較したものを図 3 及び図 4 に示す^{34,35)}。比較対照として米国を選定するとともに、わが国で HCV 感染に起因する肝がんが多いことを考慮し、同じく HCV 感染率が高いと報告されているイタリア、スペイン及びエジプトを選定した。韓国は HBV 感染に起因する肝がんが多いとされているが、肝がん死亡率が高いこと、40 歳以上の高危険群に対する肝がん検診を国策として行っていることから比較対象に含めた。わが国における死亡率は男女ともに減少傾向にあるものの、米国、イタリア、スペイン及びエジプトと比べて高い値である。韓国も死亡率は減少傾向にあるが、わが国と比べると約 1.5~2 倍高い。なお、本稿では罹患率による国際比較は行っていないが、肝がんは生存率が低いため罹患と死亡はほぼ同じ動向を示すと考えられること、罹患率は各国におけるがん登録の整備状況や精度に影響されることによる。

ここでいう「肝がん」(ICD-10: C22) は、肝細胞がん、胆管細胞がん、肝内胆管がん、肝芽腫、肝血管肉腫などを含んでいる。内訳は、国際的には肝細胞がんが 80%、日本では肝細胞がんが 94% を占める^{10, 36)}。本稿では、特に記載がない限り、「肝がん」は「肝細胞がん」を指す。

- 6) Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1): S5-S16.
- 7) 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 予防研究部.
(http://epi.ncc.go.jp/jp/can_prev/ , 2011.1.24.アクセス)
- 8) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(7): 445-56.
- 9) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38(12): 816-38.
- 10) Ikai I, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2007; 37(9): 676-91.
- 11) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirolgy*. 2004; 47(1): 32-40.
- 12) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001; 34(3): 590-4.
- 13) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol*. 2002; 37(1): 35-9.
- 14) Murokawa H, Yoshikawa A, Ohnuma H, Iwata A, Katoh N, Miyamoto M, Mine H, Emura H, Tadokoro K; Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang*. 2005; 88(1): 10-6.
- 15) 内田茂治. 献血者における HBV 陽性率の動向と B 型肝炎感染初期例の HBV 遺伝子型頻度. *IASR*. 2006; 27(9): 223-4.

- 16) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatology*. 2006; 36(2): 107-14.
- 17) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol*. 2007;79(4): 366-73.
- 18) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, Tanaka M, Matsukura H, Shiraishi T, Matsubayashi K, Kon E, Suzuki K, Yugi H; Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion*. 2009; 49(7): 1314-20.
- 19) Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Jyuji T, Iwamoto A. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol*. 2001; 64(4): 435-40.
- 20) Takeda Y, Katano Y, Hayashi K, Honda T, Yokozaki S, Nakano I, Yano M, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Difference of HBV genotype distribution between acute hepatitis and chronic hepatitis in Japan. *Infection*. 2006; 34(4): 201-7.
- 21) Nakao T, Enomoto N, Takada N, Takada A, Date T. Typing of hepatitis C virus genomes by restriction fragment length polymorphism. *J Gen Virol*. 1991; 72 (Pt 9): 2105-12.
- 22) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, Tanaka T, Sato K, Tsuda F, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol*. 1992; 73(Pt 3): 673-9.
- 23) Takada N, Takase S, Takada A, Date T. HCV genotypes in different countries. *Lancet*. 1992; 339(8796): 808.
- 24) Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol*. 1993; 17(3): 277-83.
- 25) Chayama K, Tsubota A, Arase Y, Saitoh S, Koida I, Ikeda K, Matsumoto T, Kobayashi M, Iwasaki S, Koyama S, et al. Genotypic subtyping of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993; 8(2): 150-6.
- 26) McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, Cobain TJ, Krusius T, Kolho E, Naukkarinen R, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol*. 1994; 32(4): 884-92.
- 27) Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*. 1995; 21(2): 570-83.

- 28) Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *J Hepatol.* 1999; 31 Suppl 1: 65-70.
- 29) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S; Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol.* 2005; 77(1): 39-46.
- 30) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arfase Y, Akuta N, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Matsuda M, Sato J, Watabiki S, Miyakawa Y, Kumada H. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol.* 2005; 76(1): 33-9.
- 31) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsuhashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2006; 44(2): 326-34.
- 32) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148(11): 820-6.
- 33) 大阪府健康福祉部、大阪府医師会、大阪府立成人病センター. 大阪府におけるがん登録第 71 報－2004 年のがんの罹患と医療および 2000 年罹患者の 5 年相対生存率－. 大阪府健康福祉部. 2008.
- 34) WHO Cancer Mortality Database.
(<http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>, 2010.12.28.アクセス)
- 35) GLOBOCAN 2008.
(<http://globocan.iarc.fr/>, 2010.12.28.アクセス)
- 36) Boyle P and Levin B, editors. World cancer report 2008. IARC: Lyon, 2008.

III. 肝炎ウイルス・肝がん検診の現状

1. 国内における評価

2001 年 3 月に公表された、平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(以下、久道班報告書第 3 版)⁴⁾において、肝炎ウイルス・キャリア検査による肝がん検診は I-b 群「検診による罹患率減少効果があるとする、相応な根拠がある」と判定されている。しかし、肝炎ウイルス・キャリア検査による肝がん罹患率減少を示した証拠に基づくものではなく、インターフェロン治療により肝がん発生が抑制されたとする報告が示されているにすぎなかった。

一方、超音波検査による肝がん検診は II 群「検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が、現時点では見られないもの」と評価された。

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係わる調査研究」(主任研究者 福井次矢)において、健診項目の一つとして肝炎ウイルス・キャリア検査の評価を行っている。健常成人を対象に、HBV キャリアや B 型慢性肝炎を発見する目的で、HBs 抗原検査を行うことは肝細胞がんの予防を示す証拠がないことから、推奨できるともできないともいえないと結論づけている。一方、HCV 抗体の検査により HCV キャリアや C 型慢性肝炎を発見し、治療することにより SVR(Sustained Virological Response, ウイルス学的著効)を得て、肝硬変及び肝がんへの進展を抑制し死亡率を減少させるという証拠の連鎖(chain of evidence)はある。肝がん死亡率減少の直接的な証拠はないが、間接的な効果を示す証拠はある。効果を示唆する少なくとも間接的な証拠があるが、利益と不利益の比較は十分にはできないとしている。

2. 肝炎ウイルス・肝がん検診の方法

1) B 型肝炎ウイルススクリーニング

HBV 感染の一次スクリーニング検査は、血清 HBs 抗原の有無で行われている。また HBs 抗体の測定は、HBV 既往感染の有無や能動免疫の効果を評価する上で重要である。

2) C 型肝炎ウイルススクリーニング

HCV 感染の一次スクリーニング検査は、血清 HCV 抗体の有無で行われている。HCV 抗体の測定は、1989 年に実用化された NS3-4 領域の遺伝子組み換え蛋白(C100-3)を用いた測定系に端を発する。当時の感度は、ELISA 法で 64%と十分ではなかった³⁷⁾。これに対して、エピトープ領域を増やして感度・特異度を向上させた第二世代の測定系が 1991 年に登場した。現在では、コア、NS3、NS4、NS5 領域をエピトープとした第三世代 HCV 抗体測定系が広く用いられている。

第三世代 HCV 抗体測定系では、HCV に感染した後にウイルスを自然排除した場合でも長期間にわたって抗体陽性となるため、最終的な HCV の存在証明は PCR 法を用いて行われる。現在、TaqMan 法を用いた PCR 検査が最も高感度であり、広く用いられている。定

量検出限界は 1.2 LogIU/mL である。

HCV は HBV と違い、治療によってウイルスを排除することが可能である。HCV の排除は、臨床的には肝臓の持続炎症の治癒を意味し、慢性肝炎から肝硬変に至る病期の進展を停止ないしは寛解させる³⁸⁾。HCV の持続感染者をスクリーニングによって抽出し、治療によってウイルスを排除することができれば、肝疾患関連死亡率の減少が期待される。

37) Uyttendaele S, Claeys H, Mertens W, Verhaert H, Vermeylen C. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang.* 1994; 66(2): 122-9.

38) Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2008; 149(6): 399-403.

3) 超音波検査

腹部超音波検査による検診は、①無症状者を対象として行う場合と②高危険群を設定して実施する場合がある。人間ドックあるいは一部の地域検診でみられるような、無症状の受診者全員に超音波検査を行う検診は、肝がんの早期発見も目的の一つではあるが、腹部臓器全般のスクリーニングという要素が大きい。肝がんの早期発見を目的とする超音波検診は、高危険群を選び出し、その集団に対して定期的に超音波検査を実施するという方法で行われるのが通常である。肝がん高危険群の設定は、B 型肝炎・C 型肝炎のウイルス・キャリア検査、肝機能検査、 α フェトプロテイン(AFP)検査、肝炎の既往歴、家族歴などを組み合わせて行われる。定期的な超音波検査は肝硬変例では 3~6 カ月ごとに、慢性肝炎例では 6~12 カ月ごとに実施され、同時に肝機能検査、AFP 検査が行われることが多い。

3. 肝炎ウイルス検診の実施状況

平成 14 年度から平成 18 年度までの 5 年間で、老人保健法に基づく健康診査の受診者に対し、5 歳刻みで節目検診(40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 歳の 5 歳刻みの者)が行われ、全員に C 型肝炎ウイルス及び B 型肝炎ウイルス・キャリア検査などが実施された。また、過去に肝機能異常を指摘されたことのある者についても、節目外検診(節目検診の対象とならない者のうち、早期に検査を受ける必要がある者)として肝炎ウイルス・キャリア検査などが実施された。

平成 19 年度以降、老人保健法に基づく老人保健事業として実施されてきた肝炎ウイルス検診などについては、健康増進法に基づく健康増進事業と位置づけられ、引き続き市町村において実施されている。以下に、現在の肝炎ウイルス検診について要約する。

1) 目的

肝炎対策の一環として、肝炎ウイルスに関する正しい知識を普及させるとともに、住民が自身の肝炎ウイルス感染の状況を認識し、必要に応じて保健指導を受け、医療機関を受診することにより、肝炎に関する健康障害を回避し、症状を軽減させることを目的と

する。

2) 対象者

- ① 当該市区町村の区域内に居住地を有する保健事業の健康診査の対象者のうち、40 歳の者。
- ② ①以外の者のうち、基本健康診査において ALT (GPT)値により要指導と判定された者。
- ③ ①以外の者のうち、平成 14 年度から平成 18 年度までの本事業に基づく肝炎ウイルス検診の対象者であって、受診の機会を逸した者。なお、過去に当該肝炎ウイルス検診を受けたことのある者については、実施の対象としない。(ALT 値により要指導と判断された者はこの限りではない)

3) 肝炎ウイルス検診事業

自治体の財源にて実施する肝炎ウイルス検診[「肝炎ウイルス検診等実施要領」(老健局長通知)によらない事業]とし、「肝炎ウイルス検診等実施要領」に基づき実施されている。C 型肝炎ウイルス・キャリア検査と併せて、B 型肝炎ウイルスの抗原検査も実施している。平成 15 年度より、C 型肝炎ウイルス・キャリア検査の一層の精度向上を目的として、HCV 抗原検査を導入した。

平成 14 年度から平成 19 年度までに行われた肝炎ウイルス検診結果を表 1 及び表 2 に示した^{39,40)}。節目及び節目外検診が行われた平成 14 年度から平成 18 年度までの 5 年間に於いて、C 型肝炎・B 型肝炎ウイルス感染者率は平成 14 年度が 1.6%・1.3%であったが、その後は減少傾向を示し、最終年度の平成 18 年度においては 0.8%・1.0%であった(図 5)。平成 20 年度は、上述の 40 歳及び 40 歳以外の対象者について、C 型肝炎・B 型肝炎ウイルス検診の受診者数は 657,937 人・660,580 人であり、感染者率は 1.0%・1.0%であった。また、厚生労働省では新たな肝炎総合対策として、平成 20 年度からインターフェロン治療に対する医療費助成、肝炎ウイルス検査の実施体制の強化、普及啓発・相談事業の充実に取り組んでいる。さらに平成 22 年度からは、医療費助成の拡充をはかっている。2010 年からは肝炎対策基本法が成立し、基本理念を定め、肝炎対策を総合的に進めている^{39,40)}。

39) 厚生労働省. 平成 14~19 年度 地域保健・老人保健事業報告.

40) 厚生労働省. 平成 20 年度 地域保健・健康増進事業報告.

4. 肝炎ウイルス検診の流れ

肝炎ウイルス検診のフローチャートを図 6 に示した⁴¹⁾。

1) B 型肝炎ウイルス検査

B 型肝炎ウイルス検査は HBs 抗原検査を行い、陽性または陰性と判定される。HBs 抗原陽性者は HBV キャリアであり、専門医療機関において感染者の病期や病態に応じた適切な対処が行われることが望まれる。B 型慢性肝炎はインターフェロンあるいは核酸アナログ製剤、肝硬変は核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法の適応である。

2) C 型肝炎ウイルス検査

C 型肝炎ウイルス検査は HCV 抗体の一次スクリーニングにより判定された抗体価により、高力価、中力価、低力価、陰性、と判定される。そして、中力価、低力価の者に対しては HCV 抗原検査を行い、陰性者には HCV 核酸増幅検査(NAT)が行われている。これらの結果より、「現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」あるいは「現在、C 型肝炎ウイルスに感染していない可能性が極めて高い」の 2 通りに判定される。

「現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」との結果を受けた受診者が HCV キャリアと診断された場合は、専門医療機関において、肝機能障害の程度に応じて適切な対処が行われることが望まれる。C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変は、インターフェロン製剤を基本薬剤とする抗ウイルス療法の適応となる。その対象者については、年齢、肝炎以外の基礎疾患の有無、血液生化学検査値、病態などを総合的に考慮して決められる。

3) 肝炎診療ネットワーク

肝炎ウイルス検診により見つかった感染者が、全国どこでも適切な診断と標準治療を受けられることは重要である。2010 年 1 月に肝炎対策基本法が施行され、さらに同年 6 月には肝炎対策推進協議会が設置されたことを受けて、肝炎診療の均てん化と医療水準の向上を目的に現在、全国 47 都道府県に 65 施設の肝疾患診療連携拠点病院が設置されており、拠点病院を中心とした肝疾患診療ネットワークの構築が進んでいる⁴²⁾。

41) 厚生労働省. 平成 19 年度肝炎ウイルス検診等の実績について.

(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/h0304-1.html>)

42) 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎情報センター.

(<http://www.ncgm.go.jp/center/index.html>)

5. 超音波検診の現状

超音波検診は主として人間ドックなどで任意型検診として行われている。2008 年 1 月の厚生労働省の調査では、1,822 市区町村のうち超音波検診を行っているのは 31 市区町村 (1.7%)であった。日本消化器がん検診学会の平成 20 年度消化器がん検診全国集計によれば、肝胆膵検診の受診者総数は 1,000,238 人と報告されている⁴³⁾。肝胆膵検診の主たる方法は超音波検査であり、主に人間ドックなどの任意型検診で実施されている。同年の原発性肝がん発見例は 92 人(0.009%)であった。また、日本人間ドック学会の 2009 年の報告では、人間ドックで腹部超音波検査を受けた受診者は 3,008,945 人で、発見肝がんは 94 人(0.003%)であった⁴⁴⁾。

43) 社団法人日本消化器がん検診学会 全国集計委員会 編. 平成 20 年度消化器がん検診全国集計資料集. 2010.

44) 笹森典雄. 2009 年人間ドック全国集計成績. 人間ドック. 2010; 25(4): 688-734.

IV. 肝炎ウイルス・肝がん検診の評価

1. 評価方法

本エビデンスレポートは、有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順⁴⁵⁾を参考に作成した。その過程は図 7 に示した。はじめに、肝炎ウイルス・肝がん検診の流れを示した Analytic Framework(図 8)に基づき、Clinical Question(CQ)を明らかにする。各 CQ に対応した評価を行うため、複数の検索エンジンを用いて文献を収集し、2 段階の文献レビューを経て証拠となり得る研究を抽出する。文献レビューは、はじめに抄録のレビューを行い、研究方法別チェックリストに従い、個別研究の評価を行う。CQ ごとに検診方法別の評価をまとめる。ドラフトについて外部評価を行い、最終的な追加・修正を行い、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポートとして公表する。

45) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝). 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005.

1) 肝炎ウイルス・肝がん検診・治療に関するヒアリング

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成に先立ち、久道班報告書の肝がん検診担当者の田中純子氏(広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学)に当時の作成方法、以降の研究について説明を受けた。さらに、福井班からは新保卓郎氏(独立行政法人国立国際医療研究センター研究所 医療情報解析研究部)、肝癌診療ガイドラインについては建石良介氏(東京大学医学部附属病院 消化器内科)から、同様の説明を受けた。

さらに、日本肝臓学会及び日本消化器がん検診学会に依頼し、肝炎ウイルス・肝がん検診の現状や治療に関するヒアリングを行った。日本肝臓学会からは池田健次氏(虎の門病院 肝臓内科)、日本消化器がん検診学会からは小野寺博義氏(宮城県立がんセンター 消化器科)の両名が推薦された。池田氏からは肝炎・肝がんの治療、小野寺氏からは超音波検診について説明を受け、研究班内部でエビデンスレポートの CQ などについての意見交換を行った。独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センターの正木尚彦氏からは、肝炎・免疫研究センターの役割と今後取り組んでいく課題について説明を受けた。さらに外部評価委員として、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポートの評価を依頼した。

2) 対象となる検診方法

肝炎ウイルス・肝がん検診の評価の対象とした方法は、肝炎ウイルス・キャリア検査 (B 型肝炎ウイルススクリーニング・C 型肝炎ウイルススクリーニング)・超音波検査である。肝炎ウイルス・キャリア検査の対象者は無症状者、超音波検査の対象者は無症状者と高危険群の両者とした。

3) Analytic Framework の作成と Clinical Question の設定

Analytic Framework とは、検査や治療の結果を評価するために、検診・精密検査・治療の段階における評価指標(検診によりもたらされる中間結果)を明確にし、最終的な結果である肝がん罹患率・死亡率減少にどのように結びついていくかという一連の流れをまとめ、CQ とその位置づけを明確にしたものである⁴⁵⁾。Analytic Framework の各段階に対応した CQ を設定し、その解決のために必要な文献を系統的に収集し、証拠としての妥当性や信頼性を吟味する。

肝炎ウイルス・肝がん検診の Analytic Framework(図 8)を B 型肝炎ウイルススクリーニング・C 型肝炎ウイルススクリーニング・超音波検査について作成し、それに基づいて以下の CQ を設定した。

CQ1. 肝炎ウイルス感染から肝がん発生に至る自然史

- 1) B 型肝炎
- 2) C 型肝炎

CQ2. 無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

- 1) B 型肝炎ウイルススクリーニング
- 2) C 型肝炎ウイルススクリーニング
- 3) 超音波検査

CQ3. 肝炎ウイルス関連疾患のハイリスク者を対象とした超音波検診により、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

CQ4. 肝炎ウイルス・肝がん検診の精度

- 1) B 型肝炎ウイルススクリーニング
- 2) C 型肝炎ウイルススクリーニング
- 3) 超音波検査

CQ5. スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか

- 1) 肝炎ウイルス・キャリア検査(B 型肝炎・C 型肝炎)
- 2) 超音波検査

CQ6. 肝炎ウイルス検診(B 型肝炎ウイルススクリーニング・C 型肝炎ウイルススクリーニング)の精密検査として行われている針生検はどのような不利益をもたらすか

CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

- 1) B 型肝炎
- 2) C 型肝炎

CQ8. 肝炎ウイルス・キャリアを対象としたインターフェロン治療はどのような不利益をもたらすか

CQ9. B 型肝炎ウイルス・キャリアを対象として、核酸アナログ治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

CQ10. B型肝炎ウイルス・キャリアを対象とした核酸アナログ治療はどのような不利益をもたらすか

4) 文献検索

現状の診断・治療技術の評価を勘案し、MEDLINE、医学中央雑誌を中心に、1985年1月から2009年9月に至る関連文献を抽出した。最終的に科学的根拠として採用されるのは系統的検索が基本となるが、評価判定に影響を及ぼす重要な文献については久道班報告書⁴⁾などの関連ガイドラインやエビデンスレポートと照合の上、採用する場合がある。

文献検索はCQごとの検索を原則としたが、対応するCQ以外で抽出された文献であっても必要に応じて該当するCQの証拠として採用した。また、和文文献は一括検索後、研究の内容に応じて該当するCQごとに採用の有無を検討し、必要に応じてキーワードを変更し、追加検索を行った。

文献の採用・除外条件は以下のとおりである。ただし、除外条件に相当した文献であっても、ほかに根拠となる文献がない場合などは、採用することもあり得る。その判断は、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポートレビュー委員会(以下、文献レビュー委員会)で協議の上、採否を決定した。

- ① peer review を経て掲載された原著論文の採用を原則とし、総説、レター、その他の報告や資料、私信などは除外する。ただし、メタ・アナリシスを含む系統的総括は検討対象とする。
- ② 検索日以降に公表された論文は除外する。
- ③ 学会などのガイドラインあるいはその解説、国家機関・学会などの年報、統計集などは除外する。
- ④ 抄録のないものは除外する。
- ⑤ 経済評価を含むモデル解析による研究は除外する。(別途検討)

5) 対象文献の選択のための系統的総括

有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順⁴⁵⁾に定められた方法に基づき、文献検索と個別研究の評価検討を行った。文献検索により抽出した候補文献の抄録について、文献レビュー委員会のメンバーが2人1組(肝臓内科あるいは肝臓外科医師と疫学及び関連分野の専門家各1名の2人1組とした)でそれぞれ独立して検討し、さらに両者の採否の評価を照合した。採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会が採否の最終的決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献を、文献レビュー委員会のメンバーが同様に2人1組となり、研究方法別チェックリストを用いて、それぞれ独立して文献レビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。

それぞれのCQについて、B型肝炎ウイルススクリーニング・C型肝炎ウイルススクリーニング・超音波検査別の回答を作成した。個別研究の評価は、文献レビュー委員会のほか、研究班全体会議での討議も行い、バイアスや交絡因子の制御が適切になされているかを考慮し判定した。また、最終的な文献の採用には、文献レビュー委員を含めた研究班全

体会議での討議で、全体の意見の合意を確認した上で決定した。その結果、各方法別に再検討した結果をエビデンス・テーブルとしてまとめた。

肝炎ウイルス・肝がん検診においては、スクリーニングに伴う不利益よりも、精密検査や治療に関連した偶発症のほうが問題とされていることから、これらの報告を積極的に採用した。原則的にわが国における報告を優先的に採用するが、不利益に関する報告は極めて少ないことから、適切な研究がない場合には諸外国の報告を代用する。

6) 外部評価

本エビデンスレポートはドラフトの段階で、研究班に所属していない3人に外部評価を依頼した。その評価結果に基づき、追加・修正を行った。外部評価にご協力いただいた方々の氏名は、P85に記載した。

2. 対象文献の選定

肝炎ウイルス・肝がん検診に関する文献を、**表3**及び**表4**の検索式を用いて1985年1月1日からCQ別の検索日までMEDLINE3,960文献、医学中央雑誌322文献、J Dream II 106文献を抽出した(検索日2009年9月19日)。このほか、ハンド・サーチにより、日本消化器集団検診学会雑誌から190文献を抽出した。

抽出された候補文献を文献レビュー委員会のメンバーが前述したとおり2人1組(計5組)となり、独立して文献のチェックを行い、最終的に英文134文献、和文4文献を採用した。CQごとにその内訳を示した(**表5**)。最終的に採用された文献を**添付書類1**に示した。このうち、系統的な検索によらず同委員会の討議により追加された文献は**添付書類2**のとおりである。

3. 結果

各CQの回答を、検診方法別に示した。各CQに関する引用文献については、エビデンス・テーブル(**添付書類3**)としてその結果をまとめ、その詳細は検査方法別の構造化要約(**添付書類4**)に示した。

CQ1. 肝炎ウイルス感染から肝がん発生に至る自然史

1) B 型肝炎

HBV は主に血液を介して感染するが、体液(精液、膣液など)にも分泌されるため感染源となり得る。また、感染後の病態は、一過性感染と持続感染に大別される。

一過性感染の多くは成人の水平感染で認められる。70~80%は不顕性感染のまま経過するが、20~30%は急性肝炎を発症する。いずれも一般的には臨床的治癒に至るため、予後は良好といえるが、まれに慢性化あるいは劇症化を認める。

HBV に持続感染した状態を HBV キャリアといい、多くは母子間の垂直感染あるいは小児期の水平感染により成立する。HBs 抗原と HBe 抗原がともに陽性の母親から生まれた小児の約 90%が HBV キャリアとなると考えられている。HBV キャリアの自然経過は 4 期に分けられ、それぞれ、①HBe 抗原陽性で HBV 増殖能も高いが、ALT 値は正常であり、無症候性キャリアとして経過する「免疫寛容期」、②免疫寛容状態が解かれて ALT 値が上昇し、肝炎を発症する「肝炎期」、③HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョンにより肝炎が沈静化し、HBe 抗原陰性の無症候性キャリアとなる「肝炎消退期」、④HBs 抗原も陰性化する「治癒期」、とよばれる。セロコンバージョンによる HBe 抗原陰性化に伴い、HBV の活発な増殖が減弱するため、炎症が消退することが多い。また、「肝炎期」で ALT 値の上昇が高いほどセロコンバージョンが起こりやすいといわれている。しかし、HBV キャリアの 10%程度は ALT 値が上昇してもセロコンバージョンが起こらず、HBe 抗原が陽性で HBV DNA も持続高値を示し、いわゆる慢性肝炎の状態となる。

B 型慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの進展については、虎の門病院の研究グループが結果を報告している⁴⁶⁾。1980~1995 年の期間に腹腔鏡あるいは肝生検で慢性肝炎と診断された者 2,215 人(男性 1,544 人、年齢の中央値 44 歳)のうち、B 型慢性肝炎患者 610 人(男性 475 人、年齢の中央値 34 歳)についてみると、肝硬変の 5 年・10 年・15 年累積罹患率は 8.0%・21.2%・37.0%であった。肝線維化の進展度別にみると、F1 の場合は 0%・8.2%・35.0%、F2 の場合は 6.2%・16.4%・27.9%、F3 の場合は 17.0%・35.0%・53.7%であった。また、肝がんの 5 年・10 年・15 年累積罹患率は 2.1%・4.9%・18.8%であり、肝線維化の進展度別にみると、F1 で 0%・2.7%・11.5%、F2 で 0.8%・4.4%・7.1%、F3 で 6.2%・7.7%・34.3%であった。本研究では、全対象者 2,215 人のうち 1,366 人(61.7%)が追跡期間中にインターフェロン治療を受けているが、解析上、インターフェロン治療開始時点で追跡打ち切りとして扱っている。B 型慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの進展はいずれも緩徐であることを示している。

台湾の地域住民を対象としたコホート研究では、HBV マーカーと肝がん罹患の関連を報告している⁴⁷⁾。1991~1992 年に 7 地域で 30~65 歳の男性 11,893 人を登録し、2000 年まで追跡した。HBs 抗原と HBe 抗原がともに陰性の者を基準とすると、肝がん罹患に対する調整ハザード比(95%CI)は、HBs 抗原陽性かつ HBe 抗原陰性の者で 9.6(6.0-15.2)、HBs 抗原と HBe 抗原がともに陽性の者で 60.2(35.5-102.1)であった。さらに、同研究で HBs 抗原陽性かつ HBe 抗原陰性の男性 130 人を study base とし、肝がん罹患者を症例、肝がん非

罹患者を対照とした nested case-control study では、HBV DNA 量が感度以下(<2.5 pg/mL)を基準とすると、2.5-13.0 pg/mL 及び>13.0 pg/mL の調整オッズ比(95%CI)はそれぞれ 2.3 (0.7-7.3)及び 6.0 (1.7-21.4)であった。B 型慢性肝炎から肝がんへの進展には、HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョンに加え、HBV DNA 量も関連していると考えられる。

HBV DNA 量の推移パターンと肝がん罹患の関連については、わが国でも虎の門病院の研究グループが結果を報告している⁴⁸⁾。1976~1989 年の期間に B 型肝炎と診断された 217 人のうち、インターフェロン治療あるいは抗ウイルス療法を受けた既往がなく、追跡期間中に血液試料を連続して採取できた者 146 人をコホートとし、肝がん罹患した 48 人(男性 39 人、年齢の中央値 49.5 歳)を症例、罹患しなかった者から性・年齢をマッチさせて無作為抽出した 48 人を対照とした nested case-control study を実施した。追跡終了前の 3 年間(症例は肝がん診断前 3 年間)について HBV DNA 量の推移パターンをみると、持続低値(<3.7 LGE/mL)を示した者は症例 0 人(0%)に対して対照 22 人(46%)であった($p<0.0001$)。

肝がん罹患の予測因子として HBV DNA 量が有用であるかについては議論があったが、台湾の研究グループが前向きコホート研究の手法により関連を明らかにしている⁴⁹⁾。1991~1992 年に台湾の 7 地域で 30~65 歳の地域住民を登録し、HBs 抗原陽性の者 3,653 人を平均 11.4 年追跡した。登録時の HBV DNA 量が感度以下(<300 copies/mL)の者を基準とすると、肝がん罹患に対する調整ハザード比(95%CI)は、300-9,999・10,000-99,999・100,000-999,999・ $\geq 1,000,000$ copies/mL の各カテゴリーでそれぞれ 1.1 (0.5-2.3)・2.3 (1.1-4.9)・6.6 (3.3-13.1)・6.1 (2.9-12.7) であった。この関連は、HBe 抗原陰性、ALT 値正常、かつ肝硬変なしの者に限るとより鮮明になった。さらに、HBV DNA が持続高値であったと考えられる者は、肝がんの罹患リスクが最も高いという結果を得た。本研究は、HBV DNA 量のモニタリングが B 型慢性肝炎の臨床マネジメントに有用であるとともに、ウイルス増殖が十分抑制された状態を保つことにより肝がんのリスクが低下することを示している。

台湾で地域住民を対象に実施された 2 つの研究^{47,49)}については、極めて自然な疾病経過を観察し得たとされている。台湾では、B 型肝炎に対するインターフェロン治療、抗ウイルス療法などは 2003 年までほとんど行われていなかった。

わが国で地域住民を対象とした研究としては、厚生労働省研究班による多目的コホート研究(The Japan Public Health Center-based Prospective Study, JPHC Study)が、ALT 値と肝がん罹患の関連を報告している⁵⁰⁾。1993~1994 年に全国 6 保健所をベースに登録した地域住民 68,980 人(cohort II)のうち、血液試料を提供した者 19,812 人(男性 6,920 人)を平均 11.8 年追跡した。HBs 抗原陽性者 499 人に限った検討では、ベースライン時の ALT 値<30IU/L を基準とした場合、肝がん罹患に対する調整ハザード比(95%CI)は、ALT 値 30-69・ ≥ 70 IU/L の各カテゴリーでそれぞれ 18.5 (3.7-93.1)・35.0 (4.2-293.1) であった。追跡期間中のインターフェロンなどによる治療状況が把握できていないことが限界点ではあるが、原則として肝炎ウイルスマーカー陽性者が治療適応であることを考えると、得られた結果は過小評価さ

れていると考えられる。本研究は、HBs 抗原陽性者に対する ALT 値正常化の重要性を示している。

2) C 型肝炎

HCV は血液を介して感染し、あらゆる年代において高率に慢性化することが知られている。1989~1997 年に発表された論文を対象に C 型肝炎の自然史を系統的総括した結果によると、C 型急性肝炎からの慢性化率は 71% (95%CI: 67-74) と推定されている⁵¹⁾。

「CQ1. 1) B 型肝炎」の項ですでに引用した虎の門病院の研究グループによる報告では、C 型慢性肝炎患者 1,500 人(男性 995 人、年齢の中央値 49 歳)に限って肝硬変、肝がんへの進展を検討した結果も示されている⁴⁶⁾。肝硬変の 5 年・10 年・15 年累積罹患率は 8.4%・22.6%・31.3%であり、肝線維化の進展度別にみると、F1 で 0%・5.4%・8.8%、F2 で 2.0%・6.1%・15.3%、F3 で 19.2%・50.2%・67.7%であった。また、肝がんの 5 年・10 年・15 年累積罹患率は 4.8%・13.6%・26.0%であり、肝線維化の進展度別にみると、F1 で 0%・0%・11.3%、F2 で 1.1%・5.6%・14.0%、F3 で 11.0%・29.9%・52.6%であった。B 型慢性肝炎と同様、C 型慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの進展も緩徐であることを示している。

C 型肝硬変患者を対象とした自然史については、イタリアの 1 施設で行われた研究が報告されている⁵²⁾。1985~1986 年の期間に受診した 35 歳以上の C 型肝硬変患者(Child-Pugh 分類 A)のうち、過去に非代償性肝硬変の症状を呈した既往がない者 214 人(男性 144 人、平均年齢 55 歳)を対象に平均 114 カ月追跡した。肝がん・腹水・黄疸・上部消化管出血及び脳症の年換算罹患率はそれぞれ 3.9%・2.9%・2.0%・0.7%及び 0.1%であり、最初の合併症としては肝がんが最も多かった(27%)。年換算死亡率は 4.0%であり、死因としては肝がん進展が最も多かった(44%)。肝がん罹患者に限ると、肝がん診断後の年換算死亡率は 31.5%であった。肝がん非罹患者に限ると、腹水・黄疸及び上部消化管出血確認後の年換算死亡率は 15.1%・16.6%及び 27.7%であった。なお、対象者のうち 23 人(11%)について 1989~1993 年の期間にインターフェロン α による治療を受けたことが確認されているが、ウイルス学的著効(SVR)に至った者はなかった。C 型肝硬変患者の予後を規定する合併症として、肝がん罹患が最も重要であると考えられる。

「CQ1. 1) B 型肝炎」の項ですでに引用した厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC Study)では、対象となった地域住民のうち、HCV 抗体陽性者 757 人に限って ALT 値と肝がん罹患の関連を検討した結果も報告されている⁵⁰⁾。ベースライン時の ALT 値 <30IU/L を基準とした場合、肝がん罹患に対する調整ハザード比(95%CI)は、ALT 値 30-69・70-99・ ≥ 100 IU/L の各カテゴリーでそれぞれ 11.4 (4.7-27.2)・25.1 (9.8-64.8)・35.0 (13.4-91.4)であった。本研究は、HBs 抗原陽性者と同様、HCV 抗体陽性者についても ALT 値の正常化が重要であることを示している。

46) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular

carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998; 28(6): 930-8.

- 47) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002; 347(3):168-74.
- 48) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology.* 2005; 48(1): 29-38.
- 49) Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295(1): 65-73.
- 50) Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC Study Group. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 2009; 18(1): 26-32.
- 51) Pagliaro L, Peri V, Linea C, Cammà C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31(1): 28-44.
- 52) Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006; 43(6): 1303-10.

CQ2. 無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

1) B型肝炎ウイルススクリーニング

B型肝炎ウイルススクリーニング検査が、肝炎ウイルス関連疾患罹患率・死亡率の減少効果を有することを証明した研究はなかった。

2) C型肝炎ウイルススクリーニング

C型肝炎ウイルススクリーニング検査が、肝炎ウイルス関連疾患罹患率・死亡率の減少効果を有することを証明した研究はなかった。

3) 超音波検査

無症状者を対象とした超音波検査による、肝がんの罹患率・死亡率減少効果を評価した研究はなかった。

CQ3. 肝炎ウイルス関連疾患のハイリスク者を対象とした超音波検診により、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

肝がん高危険群に対する定期的な超音波検査について、肝がん死亡率減少効果を検討した報告は、無作為化比較対照試験が1編、コホート研究が1編ある(表6)。

中国・上海での研究⁵³⁾では、B型肝炎ウイルス感染者または慢性肝炎の既往歴のある人を対象に、職域・学校などの集団ごとに無作為にスクリーニング群(9,373人)と対照群(9,443人)に割り付け、スクリーニング群に対してのみ6カ月ごとに超音波検査とAFP検査を行うという方法で5年間追跡した。その結果、スクリーニング群での肝がん死亡は32人、死亡率10万対83.2に対し、対照群での肝がん死亡は54人、死亡率10万対131.5であり、リスク比は0.63(95% CI: 0.41-0.98)で、スクリーニング群の肝がん死亡率が有意に低率であった。両群で年齢、性、HBs抗原陽性率、慢性肝炎既往歴の有無に差はなかったとしているが、両群における他の肝疾患による死亡及び全死因死亡の状況は示されておらず、両群の背景についての検討は不十分である。

台湾での研究⁵⁴⁾では、16,652人の住民にHBs抗原、HCV抗体、AFP、AST、ALTの検査及び肝がんの家族歴を調査し、1項目でも異常を認めた4,843人に定期的な超音波検査を勧め、定期的検査を希望した4,385人と、希望しなかった458人を平均7年間追跡した。定期的検査は、肝硬変例及びAFP20ng/mL以上の例は3カ月ごと、早期の肝硬変例は6カ月ごと、それ以外は1年ごとに行った。その結果、肝がんによる死亡は定期的検査群で68人、非検査群で9人認められ、死亡のリスク比は0.76(95%CI: 0.38-1.52)と有意ではなかった。本研究では肝がん死亡に関係する因子についても検討し、年齢50歳以上、男性、HBs抗原陽性、AST異常、AFP異常の5項目が有意で、self-selection biasの影響を除くため、これらについて補正しても肝がん死亡リスク比は有意ではなかったとしている。しかし、肝がんの発生、死亡に関係する重要な因子である背景肝疾患について、定期的検査群の背景は示されているが、非検査群の状況は明らかでなく、他の肝疾患による死亡率や全死因死亡率も示されていない。

無作為化比較対照試験で有意の死亡率低下を認めたとはいえ質の低い研究であり、コホート研究では低下傾向を認めたものの有意ではなく、これらは超音波検診の肝がん死亡率減少効果を検討する証拠としては不十分である。

肝がん高危険群に対して定期的に超音波検査を含めた追跡を行うと、定期的検査で発見された肝がん症例は、一般外来で発見された症例よりも生存率が高い、生存期間が長いという報告がある^{55,56)}。しかし、長期間の観察では差はないという報告⁵⁷⁾もあり、lead time biasの影響が考えられる。

53) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004; 130(7): 417-22.

- 54) Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Duffy SW. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *Int J Cancer*. 2002; 98(2): 257-61.
- 55) Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001; 48(2): 251-9.
- 56) 山崎秀男, 田中幸子, 日山与彦, 河島輝明, 井上敦雄, 北村次男, 中西克巳, 藤本伊三郎. 大阪府立成人病センターにおける肝がん検診システムとその発見癌の予後. *日本消化器集団検診学会雑誌*. 1990; 88: 63-70.
- 57) 小野寺博義, 渋谷大助, 岩崎隆雄, 西野善一, 松井昭義, 小野博美, 萱場佳郎, 鈴木雅貴, 野口哲也, 島田剛延. 発見がん症例の生存率による上腹部超音波検診の評価. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2008; 46(1): 35-45.

CQ4. 肝炎ウイルス・肝がん検診の精度

1) B型肝炎ウイルススクリーニング

現在の HBs 抗原及び HBs 抗体の検出は、EIA 法が主流である^{58,59)}。しかし一方で、HBs 抗原スクリーニング検査の精度、特に HBs 抗原の検出限界値については試薬間で若干の差異があることも示されている^{58,60)}。HBV 感染の血清診断法について、通常は HBs 抗原の検出によりなされる。さらに、HBV ウイルス血症の存在を、PCR 法にて HBV DNA を検出することで直接的な確定診断となる。現在、用いられている PCR 法は、リアルタイム PCR 法が主流であり、HBV DNA の検出限界値は 2.1 (log copy/mL)である。HBs 抗原が検出されない血清において、HBV DNA が PCR 法で検出されることがある。このような occult HBV 感染では、HBs 抗原が市販の HBs 抗原検出用試薬では検出限界値以下で検出されないが、ごく微量のウイルス血症の存在が示唆される⁶¹⁻⁶³⁾。

- 58) Palmer DR, Perry KR, Mortimer PP, Parry JV. Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits. *Transfus Med.* 1996; 6(4): 311-7.
- 59) Motte A, Colson P, Tamalet C. Evaluation of the clinical performance of the Beckman Coulter Access AbHBsII immunoassay for the detection of hepatitis B surface antibodies. *J Clin Virol.* 2006; 37(3): 213-7.
- 60) Shih LN, Sheu JC, Wang JT, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Sung JL, Wang TH, Chen DS. Serum hepatitis B virus DNA in healthy HBsAg-negative Chinese adults evaluated by polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1990; 32(4): 257-60.
- 61) Gomes SA, Yoshida CF, Niel C. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol.* 1996; 40(3): 133-8.
- 62) Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S. What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit? *J Hepatol.* 2008; 49(1): 17-24.

2) C型肝炎ウイルススクリーニング

10 本の報告を統合したシステマティック・レビューによると、感度は 98.9%(95%CI: 94-100)、特異度は 100%と報告されている⁶³⁾。

- 63) Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001; 8(2): 87-95.

3) 超音波検査

① 無症状者対象の超音波検査

無症状者を対象とした超音波検査で、肝がんスクリーニングの感度・特異度を報告した論文はみられない。

② 高危険群を対象とした超音波検査

カナダ・トロントでの研究⁶⁴⁾では、HBs抗原持続陽性者1,069人を対象に、無作為に6カ月ごとに超音波検査とAFP検査を行う群とAFP検査のみを行う群に分け、5年間(平均26カ月)追跡した。その結果7人の肝がんが発見され、超音波検査の感度は71.4%、特異度93.8%、陽性反応適中度15.1%であった。米国の研究⁶⁵⁾では、HCV抗体またはHBs抗原の陽性者602人を対象にAFP検査は6カ月ごと、超音波検査は少なくとも1年に1回施行し、7年間(平均34.5カ月)追跡した。その結果31人の肝がんが発見され、超音波検査の感度は100%、特異度98%、陽性反応適中度78%であった。

わが国の報告では、小野寺ら⁶⁶⁾が地域で肝疾患の既往歴、家族歴、輸血歴がある人を対象に超音波検査を行い、7,022人の受診者に対して9人の肝がんが発見され、感度88.9%、特異度99.4%、陽性反応適中度2.6%であった。

超音波検査の感度・特異度は対象集団に含まれる肝疾患症例の状況、超音波検査の実施間隔などが関係し、偽陰性例の定義も一定ではなく、単純に比較することはできない。海外の報告2編は、超音波とAFPの定期的な検査により発見された肝がん症例についての超音波検査の病変描出能の検討であり、一般的ながん検診の感度に比べて過大評価となる。これに対し小野寺ら⁶⁶⁾は、偽陰性例を検診時から1年以内にがん登録に登録された肝がん症例及び次年度の検診で発見された肝がん症例と定義して検討している。

64) Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*. 1995; 22(2): 432-8.

65) Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16(5): 553-9.

66) 小野寺博義, 千田信之, 深尾彰, 高野昭, 池田卓. 肝胆膵超音波地域集検における偽陰性例と一次スクリーニングの精度. *消化器集団検診*. 1995; 33(2): 169-73.

CQ5. スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか

1) 肝炎ウイルス・キャリア検査(B 型肝炎・C 型肝炎)

すべての肝炎ウイルス感染例が肝疾患につながるわけではないことから、不要な精密検査や治療の可能性がある。肝炎の自然史については CQ1 参照。

2) 超音波検査

超音波検査は、被験者に対するリスクや苦痛は非常に少ない。超音波ゲルにより接触性皮膚炎が発症したという報告^{67,68)}があるが稀であり、重篤なものではない。

超音波検査の特徴として、悪性腫瘍だけでなく、多くの良性疾患が発見される。肝血管腫、限局性脂肪肝などで、悪性腫瘍との鑑別が困難な例があることは事実であるが、精密検査、経過観察において過剰な検査が行われる可能性がある。

67) 玉井真理子, 東裕子, 久保秀通, 金蔵拓郎, 宇都浩文, 坪内博仁. 超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例. 西日本皮膚科. 2009; 71(2):128-30.

68) Erdmann SM, Sachs B, Merk HF. Allergic contact dermatitis due to methyldibromoglutaronitrile in Euxyl K 400 in an ultrasonic gel. Contact Dermatitis. 2001;44(1): 39-40

CQ6. 肝炎ウイルス検診(B型肝炎ウイルススクリーニング・C型肝炎ウイルススクリーニング)の精密検査として行われている針生検はどのような不利益をもたらすか

採用文献の多くは、「ケースシリーズ」であり、生検の実施にあたって、半数以上が、イメージガイド下(主に超音波)に施行されている⁶⁹⁻⁸⁰⁾。対象数は、153人⁶⁹⁾から68,276人⁷¹⁾。対象期間は、1年⁷³⁾から24年と幅広く分布している⁷⁷⁾。また、多施設のデータを統合した研究は5編、単独の施設からは、7編であった(表7)。

評価の指標は、合併症の有無、生検の成功率が主である。具体的には、①重篤でない合併症：疼痛、血圧低下、施行後4時間以内に認めた出血で入院加療を要しないもの ②重篤な合併症：輸血を要する出血、気胸、血胸、腹膜炎、敗血症、死亡 ③生検失敗：採取組織が1cm未満と定義設定しているものがある⁶⁹⁾。評価指標の把握方法は、診療録からが主であり、ほかは質問票記入によるものである。

生検に伴う偶発症として、死亡例があるものは、12文献中7文献^{70-72, 76, 77, 79, 80)}であり、死亡率で高いものは、0.33%である⁷⁰⁾。疼痛の出現率は、0.51%⁷²⁾から44%⁷⁸⁾である。出血の出現率は、0.14%⁷⁶⁾から1.7%⁷⁰⁾である。重篤でない合併症の発生率は、最初の10年間の18.5%と比較して、直近10年間は10.8%で、統計的に有意に減少していたが、重篤な合併症は最初の10年間の1.35%と比較して、直近10年間は0.78%で、有意な差ではなかった($p=0.508$)という報告がある⁷⁷⁾。外来と入院の合併症発生率の比較では、有意差がなかった(1.9% vs. 1.7%)という報告がある⁷³⁾。超音波ガイド下で、自動生検針よりもTru-cut針で、痛みの減少がみられた($p<0.005$)。2種類の針では、入院を要する合併症の発生率、治療を要する疼痛の発生に違いがなかった、という報告がある⁷⁸⁾。

69) Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, Agha AK, Valji K, Miller FJ, Roberts AC. Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005; 28(5): 584-8.

70) Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995; 36(3): 437-41.

71) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986; 2(2): 165-73.

72) Myers RP, Fong A, Shaheen AAM. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int*. 2008; 28(5): 705-12.

73) Vivas S, Palacio MA, Rodríguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F, Rodrigo L. Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases. *Rev Esp Enferm Dig*. 1998; 90(3): 175-82.

74) Sugano S, Sumino Y, Hatori T, Mizugami H, Kawafune T, Abei T. Incidence of

- ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy. *Dig Dis Sci*. 1991; 36(9): 1229-33.
- 75) Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(7): 1318-21.
 - 76) Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(8): 1480-4.
 - 77) van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, Lee AU. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J*. 2006; 36(11): 692-9.
 - 78) Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, Charboneau JW, Ludwig J, Batts KP, Zinsmeister AR. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1996; 23(5): 1079-83.
 - 79) Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Bascone F, Tripi S, Aragona F, Di Gaetano G, Notarbartolo A. Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure? *Digestion*. 2001; 63(1): 55-60.
 - 80) Chuah SY, Moody GA, Wicks AC, Mayberry JF. A nationwide survey of liver biopsy--is there a need to increase resources, manpower and training? *Hepatogastroenterology*. 1994; 41(1): 4-8.

CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

1) B型肝炎

B型肝炎患者におけるインターフェロン治療の肝がん罹患率減少効果については、3編のメタ・アナリシス⁸¹⁻⁸³⁾、1編の無作為化比較対照試験⁸⁴⁾、1編のコホート研究⁸⁵⁾が採択された(表8)。

1999年に台湾から報告された無作為化比較対照試験⁸⁴⁾によれば、治療終了後1.1年から11.5年の経過観察中、肝がん発生は、インターフェロン治療群の67人中1人(1.5%)に対し未治療対照群では34人中4人(12%)であり、インターフェロン治療群で有意に少ない($p=0.043$)ことが報告されている。また、累積生存率についても、インターフェロン治療群(10年観察時: 98%)が未治療対照群(10年観察時: 85%)に比し、有意に高い($p=0.018$)ことが報告されている。1998年にイタリアから報告された後ろ向き多施設コホート研究⁸⁵⁾では、B型とC型を含む慢性ウイルス性肝炎患者637人において、約250カ月の経過観察中、肝がん発生は、インターフェロン治療群281人中29人(10%)に対し未治療対照群では356人中66人(19%)であり、インターフェロン治療群で有意に少ない(RR: 1.99, 95%CI: 1.09-3.64, $p=0.027$)ことが報告されている。しかし、各肝炎ウイルス感染別に検討すると、インターフェロンの発がん抑止効果は、HCV感染者に限ってみられる傾向であり(RR: 3.14, 95%CI: 1.46-6.77, $p=0.004$)、HBV感染者では認められていない(RR: 0.98, 95%CI: 0.32-2.92, $p=0.97$)。

2001年にイタリアから報告されたメタ・アナリシス⁸¹⁾では、B型肝炎硬変に対するインターフェロン治療の肝がん罹患率減少効果にかかわる7編のコホート研究が解析されている。7編のうち、アジアからの2編を除くヨーロッパからの5編で一貫した解析が可能であり、ヨーロッパ人を対象としたサブグループ解析では、前述の研究結果を裏付けるように、B型肝炎硬変のインターフェロン治療では肝がん罹患率減少効果は認められていない(RD: -4.8%, 95%CI: -11.1 - 1.5, 有意差なし)。

最近、わが国から、B型慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療の肝がん罹患率減少効果について、2編の無作為化比較対照試験及び6編のコホート研究($n=1,303$)によるメタ・アナリシス⁸³⁾が報告されている。インターフェロン治療は、全体で肝発がんを有意に抑止する(RD: -5.0%, 95%CI: -9.4 - -0.5, $p=0.028$)。しかし、インターフェロンの肝がん罹患率減少効果は、人種による層別解析において、アジア人では有意に認められるのに対し(RD: -8.5%, 95%CI: -13.6 - -3.6, $p=0.0012$)、ヨーロッパ人では差はない(RD: -0.5%, 95%CI: -4.9 - 4.0, $p=0.84$)。またインターフェロンによる肝がん罹患率減少効果は、HBe抗原陽性者やインターフェロン未治療で、発がんの多い集団において有意に多く認められたことから、これらの条件に合致しにくいヨーロッパ人の感染者では、インターフェロンの発がん抑止効果は限定的であると指摘している。アジア人と欧米人で、B型慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療の肝がん罹患率減少効果が異なる点については、十分な注意を要する。この原因について、宿主要因とウイルス要因の両面から更なる検討を必要とするが、上述の報告では研究のベースラインにおいて、インターフェロンの治療効果や肝炎の

自然経過に影響を与え、欧米とアジアで分布が大きく異なる、感染者の HBV 遺伝子型 (genotype) についての解析はなされていない。

- 81) Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol.* 2001; 34(4): 593-602.
- 82) Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(9): 1067-77.
- 83) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2009; 44(5): 470-5.
- 84) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1999; 29(3): 971-5.
- 85) International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1998; 351(9115): 1535-9.

2) C 型肝炎

現在、HCV を排除することができる治療法は、インターフェロンを基本薬剤とした抗ウイルス療法のみである。インターフェロン療法には、インターフェロン α 単独療法、インターフェロン β 単独療法、コンセンサスインターフェロン療法、インターフェロン α + リバビリン併用療法、ペグインターフェロン α 単独療法、ペグインターフェロン α + リバビリン併用療法が含まれる。近年はウイルス自身の酵素であるプロテアーゼやポリメラーゼを阻害する薬剤も開発されており、ペグインターフェロン及びリバビリンとの併用によって、治験段階では高い効果を上げている。

① 肝がん罹患率減少効果

A. 肝硬変を対象とした評価

C 型慢性肝疾患患者におけるインターフェロン治療の肝がん罹患率減少効果について、1 編のメタ・アナリシス⁸¹⁾、3 編の無作為化比較対照試験^{86, 87, 90)}、11 編のコホート研究^{85, 88, 89, 91~98)}が採択された(表 9)。Cammà らは、代償性 C 型肝硬変を対象としたインターフェロン α 療法後の発がんをエンドポイントとしたメタ・アナリシスにおいて、インターフェロン α の投与は、有意に発がんを抑制する(RD: -12.8%, 95%CI: -8.3 - -17.2, $p < 0.0001$)と報告している。ただし、研究間のばらつきが大きく、一貫性の認められる欧州からの研究に限った場合、発がん抑制効果は小さくなった(RD: -10%, 95%CI: -5.9 - -14.2, $p < 0.0001$)⁸¹⁾。また、発がん抑制効果はウイルス学的著効(SVR)が得られた場合により大きく認められた。これら研究の多くでは、インターフェロン α 単剤投与が行われており、インターフェロン + リバビリン併用療法を用いたものは、2 編^{87, 94)}のみであった。Azzaroli らは、60 人の C

型肝硬変患者を2群に分け、30人に対してインターフェロン α +リバビリンの1年投与を行い、対照群30人と比較して、有意に肝がんの発生が抑制された($p<0.004$)と報告している。

検索期間内では、C型慢性肝炎の標準治療とされるペグインターフェロン+リバビリン併用療法を用いた研究は報告されていないが、SVR率及び治療の安全性をエンドポイントとした多くの無作為化比較対照試験において、ペグインターフェロン α +リバビリン併用療法は、インターフェロン α +リバビリン併用療法に比し、SVR率、安全性の両面で優れているとされており、インターフェロン α の単剤投与の研究結果をペグインターフェロン α +リバビリン併用療法を用いた場合の予想結果に外挿することは妥当であると考えられる。

なお、これらの研究は、代償性肝硬変患者を対象に行われており、非代償性肝硬変に対するインターフェロンの安全性については、十分な証拠はない。

B. 慢性肝炎を対象とした評価

C型肝炎患者の発がんは多くの場合、肝硬変の状態で起こることが知られている。よって、C型慢性肝炎(非肝硬変)患者におけるインターフェロン療法の発がん抑止効果を検討するには、肝硬変の場合よりもより多くの症例数とより長い観察期間を要する。そのため、現在に至るまで、上記の効果を検討する無作為化比較対照試験は発表されていない。論文検索の結果、1編のメタ・アナリシスと3編のコホート研究が採択された(表10)。

先述のCammàらは、C型慢性肝炎を対象としたインターフェロン α の発がん抑制効果をエンドポイントとしたメタ・アナリシスにおいて、インターフェロン α の投与は有意に発がんを抑制する(RD: -3.6%, 95%CI: -2.3 - -5.0, $p<0.00001$)と報告している。

Inoueら⁹⁹⁾は、C型慢性肝炎患者2,890人を対象とした後ろ向き研究の中で、平均観察期間4.3年でインターフェロン投与群224人から5人の、インターフェロン非投与群699人から101人の発がんを認め、Cox比例ハザードにて危険因子を調整した結果、インターフェロン投与は、C型慢性肝炎からの発がんを抑止すると報告している(HR: 0.31, $p=0.015$)。

Yoshidaら⁸⁹⁾も同様の検討を行い、肝硬変も含めた検討でインターフェロン投与は、発がんリスクを有意に減少させる(OR: 0.516, $p<0.001$)と報告している。Ikedaら⁹⁸⁾は、C型慢性肝炎患者1,643人について同様の後ろ向き研究を行い、平均観察期間5.1年でインターフェロン投与群1,191人から28人の、非投与群452人から67人の発がんを認め、危険因子で補正した結果、インターフェロンはC型慢性肝炎からの発がんを抑止する傾向が認められたが、有意ではなかったと報告している(HR: 0.6, $p=0.10$)。

② 生存率解析

生存をエンドポイントにおいたインターフェロン治療に関するコホート研究が2編採択された^{96, 100)}。

Gramenziらは、C型肝硬変を対象としたコホート研究において、インターフェロン投与は肝がん発生を抑止するが、生存予後に差を認めなかったと報告している。

また、Kasaharaらは、インターフェロン治療を受けなかったC型慢性肝炎患者の死亡率

が高い(SMR:2.7, 95%CI: 2.0-3.6)一方、インターフェロン治療を受けた患者の死亡率は、一般集団と比較して同等であった(SMR: 0.9, 95%CI: 0.7-1.1)と報告している¹⁰¹⁾。

③ C型肝炎ウイルス関連合併症

C型肝炎ウイルス関連の病態で直接死因に関連するものは、肝不全、食道静脈瘤破裂、肝がんの発生である。352人の代償性肝硬変を中央値14.4年経過観察した研究では、観察期間中に158人が死亡し、そのうち110人(69.6%)がこれら肝疾患関連死であった¹⁰²⁾。よって、これら肝不全、食道静脈瘤破裂、肝がんの発生をエンドポイントにおき、治療によって減少させることを証明できれば、肝炎ウイルス検診にとって有力な間接的証拠になり得る。

C型肝炎ウイルス関連合併症(肝細胞がん発生、食道静脈瘤破裂、腹水、肝性脳症、黄疸)をエンドポイントにおいたインターフェロン α あるいはペグインターフェロン α の長期投与に関して、無作為化比較対照試験2編^{100, 103)}、コホート研究1編¹⁰⁴⁾が採択された。コホート研究¹⁰⁴⁾においてインターフェロン α の長期投与は、肝細胞がんの発生を有意に抑制するという結果であったが、無作為化比較対照試験2編はいずれもC型肝炎ウイルス関連合併症を抑制しないという結果であった。

- 86) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995; 346(8982): 1051-5.
- 87) Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, Trere D, Giovanelli S, Miracolo A, Lodato F, Montagnani M, Tamé M, Colecchia A, Mwangemi C, Festi D, Roda E, Derenzini M, Mazzella G. Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(21): 3099-102.
- 88) Benvegnù L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer*. 1998; 83(5): 901-9.
- 89) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M; IHIT Study Group. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med*. 1999; 131(3): 174-81.
- 90) Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, Bourliere M, Boucher E, Miguet JP, Parlier D, Lemonnier C, Opolon P. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology*. 1999; 29(6): 1870-5.
- 91) Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C,

- Pezzoli A, Roda E. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1996; 24(2): 141-7.
- 92) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49(1-2): 82-90.
 - 93) Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M; Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med.* 2005; 142(2): 105-14.
 - 94) Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN, Sheen IS, Chang WY, Lee CM, Liaw YF. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther.* 2006; 11(8): 985-94.
 - 95) Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Am J Med.* 2009; 122(5): 479-86.
 - 96) Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, Cammà C, Giunta M, Magalotti D, Cursaro C, Calabrese C, Arienti V, Rossi C, Di Febo G, Zoli M, Craxi A, Gasbarrini G, Bernardi M. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut.* 2001; 48(6): 843-8.
 - 97) Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y. Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52(64): 1154-8.
 - 98) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology.* 1999; 29(4): 1124-30.
 - 99) Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S. Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol.* 2000; 10(4): 234-40.
 - 100) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2429-41.
 - 101) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as

- well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat.* 2004; 11(2): 148-56.
- 102) Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, Redaelli A, Chiesa A, Silini EM, Almasio PL, Maisonneuve P. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(5): 1147-58.
- 103) Fartoux L, Degos F, Trépo C, Gorla O, Calès P, Tran A, Buffet C, Poynard T, Capron D, Raabe JJ, Roulot D, Naveau S, Grange JD, Poupon RE, Poupon R, Serfaty L. Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(4): 502-7.
- 104) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2007; 79(8): 1095-102.

CQ8. 肝炎ウイルス・キャリアを対象としたインターフェロン治療はどのような不利益をもたらすか

HCV 抗体を用いたスクリーニング検査は採血検査であり、採取に伴う不利益は乏しい。前述したように、C 型慢性肝炎・肝硬変を標的とした感度・特異度は極めて高いことから、偽陰性・偽陽性といった不利益も極めて小さく、スクリーニング検査自体の不利益は問題にならない。

一方、インターフェロン及びペグインターフェロン α 治療に関連する副作用は好中球減少、抑うつ、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、精神神経症状、視覚障害、疲労、筋肉痛、頭痛、嘔気と嘔吐、皮膚過敏症、微熱、不眠症、間質性肺炎、体重減少、聴覚障害、耳鳴、脱毛、腎障害、糖尿病、自己免疫疾患、口腔病変である¹⁰⁵⁻¹⁰⁹。

リバビリンに関連する副作用は溶血性貧血、疲労感、皮膚掻痒感、皮疹、副鼻腔炎、新生児奇形、痛風である。

ペグインターフェロン α -2a(ペガシス)+リバビリン及び α -2b(ペグイントロン)+リバビリン併用療法の国内臨床試験における主な有害事象の頻度は以下のとおりである(表 11)。

α -2a+リバビリン: 発熱(73.4%)、倦怠感(69.3%)、頭痛(62.8%)、関節痛(38.2%)、筋肉痛(22.1%)、食欲減退(43.2%)、腹痛(31.7%)、下痢・軟便(31.2%)、嘔気(24.1%)、背部痛(29.6%)、めまい(36.7%)、睡眠障害(不眠症)(30.2%)、掻痒症(60.3%)、脱毛症(46.2%)、発疹(40.7%)、湿疹(26.1%)、白血球減少(92.5%)、好中球減少(89.4%)、ヘモグロビン減少(84.9%)、赤血球減少(82.9%)、ヘマトクリット減少(81.4%)、血小板減少(73.4%)、リンパ球減少(65.8%)、咳嗽(36.7%)、鼻・咽頭炎(27.1%)、咽喉頭痛(23.6%)。

α -2b+リバビリン: 発熱(95.5%)、倦怠感(93.4%)、頭痛(88.6%)、不眠(66.0%)、リンパ球減少(96.7%)、白血球減少(95.8%)、好中球減少(87.3%)、ヘモグロビン減少(85.5%)、赤血球減少(79.8%)、ヘマトクリット減少(78.6%)、網状赤血球増多(70.8%)、食欲不振(81.9%)、悪心・嘔吐(54.8%)、腹痛(51.8%)、脱毛(68.7%)、発疹(53.3%)、掻痒(52.7%)、関節痛(75.6%)、筋肉痛(68.4%)。

ペグインターフェロン α +リバビリン併用療法による副作用関連死として自殺、心筋梗塞、敗血症、脳卒中の報告がある。ペグインターフェロン α +リバビリン併用療法に関する 66 編の無作為化比較対照試験(126 治療群、17,831 人)について系統的総括¹⁰²では、死亡が 31 人に認められた。重篤な有害事象の発生率、全ての原因による死亡率、及び治療関連の死亡率(95%CI)はそれぞれ、5.30%(95%CI: 4.97-5.64)、0.17%(95%CI: 0.12-0.25)、及び 0.035%(95%CI: 0.013-0.076)であった。

105) Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. Dig Dis. 2002; 20(3-4): 284-8.

106) Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H. Interferon-induced sudden hearing loss. Audiology. 1995; 34(2): 98-102.

107) Del Monte P, Bernasconi D, De Conca V, Randazzo M, Meozzi M, Badaracco B, Mesiti S,

- Marugo M. Endocrine evaluation in patients treated with interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Horm Res.* 1995; 44(3): 105-9.
- 108) Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(1): 157-64.
- 109) Martín-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, Soler A, Ardevol M, García F, Galeras JA, Planas R, Solà R. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(3): 257-65.
- 110) Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP; The Hepatitis C Intervention Therapy Group. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000; 32(3): 647-53.
- 111) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9286): 958-65.
- 112) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 975-82.
- 113) Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernández C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, Pérez-Gómez R, Cabrera-Valdespino A. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. *Ann Hepatol.* 2003; 2(3): 135-9.
- 114) Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedi A, Alashgar H, Al-Ahdal MN, Mayet I, Khan MQ, Kessie G. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver Int.* 2004; 24(6): 568-74.
- 115) Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebutti C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2004; 41(3): 474-81.
- 116) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140(5): 346-55.

- 117) Hasan F, Al-Khaldi J, Asker H, Al-Ajmi M, Owayed S, Varghese R, Siddique I, Al-Nakib B. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2004; 9(4): 499-503.
- 118) Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004; 126(4): 1015-23; discussion 947.
- 119) Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology.* 2004; 127(6): 1724-32.
- 120) Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(4): 719-26.
- 121) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Bräu N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(11): 2453-62.
- 122) Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, Saleh WA, Ismail A, Aziz AA, Madwar MA. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut.* 2005; 54(6): 858-66.
- 123) Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, Chang WY, Chang TT, Hsieh TY, Liu CJ, Chen DS. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat.* 2005; 12(3): 283-91.
- 124) Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tamé MR, Montagnani M, Muratori R, Giovanelli S, Feletti V, Bacchi Reggiani ML, Roda E, Mazzella G. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study. *J Viral Hepat.* 2005; 12(5): 536-42.
- 125) Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b

- and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2609-17.
- 126) von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005; 129(2): 522-7.
 - 127) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005; 43(2): 250-7.
 - 128) Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, Alric L, Castera L, Bernard PH, Henquell C, Lafeuille H, Ughetto S, Darcha C, Chevallier M, Martineau N, Dubost S, Randl K, Dhumeaux D, Bommelaer G, Bonny C; French multicenter study group. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *J Viral Hepat.* 2006; 13(12): 811-20.
 - 129) Berg C, Goncales FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, Jensen DM, Graham P, Cooksley G. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2006; 13(7): 435-40.
 - 130) Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006; 130(4): 1086-97.
 - 131) Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M; Pegasys Brazilian Study Group. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat.* 2006; 13(8): 552-9.
 - 132) Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, Bourlière M, Renou C, Tran A, Melin P, Hézode C, Chevalier M, Bouvier-Alias M, Chevaliez S, Montestruc F, Lonjon-Domanec I, Pawlotsky JM. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006; 131(4): 1040-8.
 - 133) Ciano A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, Marengo G, Garbagnoli P, Andreoni M, Cariti G, Calleri G, Sartori M, Cusumano S, Grasso A, Rizzi R, Gallo M, Basso M, Anselmo M, Percario G, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G. A

- randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(7): 1079-86.
- 134) Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R, Datz C, Stauber R, Steindl-Munda P, Kessler HH, Klingler A, Gangl A; Austrian Hepatitis Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.* 2006; 44(2): 275-82.
 - 135) Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Müllhaupt B, Rammert C, Gonvers JJ, Oneta C, Cribiez D, Rossi L, Borovicka J, Meyenberger C, Arn M, Renner EL; Swiss Association for the Study of the Liver (SASL). Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. *J Viral Hepat.* 2006; 13(7): 457-65.
 - 136) Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol.* 2006; 17(2): 94-8.
 - 137) Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. *Liver Int.* 2006; 26(1): 73-81.
 - 138) Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006; 44(1): 97-103.
 - 139) Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, Wakil A, Phillips J, Bzowej N, Leung J, Mirro K, Poordad F, Moore DH, Gish RG. Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2007; 27(8): 1111-8.
 - 140) Diago M, Crespo J, Oliveira A, Pérez R, Bárcena R, Sánchez-Tapias JM, Muñoz-Sánchez M, Romero-Gómez M. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(8): 1131-8.
 - 141) Diago M, Oliveira A, Solá R, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Pérez R, Salmerón J, Enríquez J, Planas R, Gavilán JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benítez A, Sánchez-Galdón S, Dalmau B, Eraña L, Montoro M, Portu J, Garijo JM, Barniol R, Domínguez A, Rota R, Olcoz JL, Antón M, Pamplona X, Casanovas T, Jiménez E, Huarte M, Díaz F, Sánchez-Ruano J, Orive M, Muñoz-Sánchez M, Roset M. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2007; 25(8): 899-906.
- 142) Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahiem A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007; 46(6): 1732-40.
 - 143) Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(5): 645-52.
 - 144) Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, Purdy S, Garg V, Bengtsson L, McNair L, Alam J. Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007; 47(4): 476-83.
 - 145) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*. 2007; 46(6): 1688-94.
 - 146) Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007; 46(2): 371-9.
 - 147) Sjogren MH, Sjogren R Jr, Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, Reddy KR, Bonkovsky H, Huntley B, Faris-Young S. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(6): 1540-7.
 - 148) Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007; 56(4): 553-9.
 - 149) Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, Tarquini P, Vecchia RD, Ponti L, Pilleri G, Barlattani A, Grieco A, Soccorsi F, Guarascio P, Demelia L, Sorbello O, Rossi Z, Forlini G, Zaru S, Bandiera F; SMIEC II Investigators. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20(7): 680-7.
 - 150) Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschênes M, Sherman M, Bailey R, Witt-Sullivan H, Balshaw R, Krajden M; Canadian PEGASYS Study Group. Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(1): 43-50.

- 151) Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008; 47(6): 1837-45.
- 152) Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S. The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response. *J Viral Hepat*. 2008; 15(4): 300-4.
- 153) Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, Del Poggio P, Fornaciari G, Ceriani R, Ramella G, Corradi C, Rossini A, Bruno S; Gruppo Epatologico Lombardo. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir Ther*. 2008; 13(5): 663-73.
- 154) Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res*. 2008; 28(10): 623-9.
- 155) Sood A, Midha V, Hissar S, Kumar M, Suneetha PV, Bansal M, Sood N, Sakhuja P, Sarin SK. Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3: an Indian experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(2): 203-7.
- 156) Tang KH, Herrmann E, Pachiadakis I, Paulon E, Tatman N, Zeuzem S, Naoumov NV. Clinical trial: individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(9): 810-9.
- 157) von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S. Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection. *Hepatology*. 2008; 48(5): 1404-11.
- 158) Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2008; 47(6): 1884-93.
- 159) Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, Flisiak R, Rehak V, Grigorescu M, Kaita K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; 48(2): 407-17.
- 160) Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzione M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P. Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral*

- Hepat. 2009; 16(1): 28-35.
- 161) Bressler B, Wang K, Grippo JF, Heathcote EJ. Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alpha-2a (40KD) (PEGASYS). *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67(3): 280-7.
 - 162) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009; 360(18): 1839-50.
 - 163) Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(1): 70-5.
 - 164) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(8): 528-40.
 - 165) Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(3): 366-71.
 - 166) Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, Mulkay JP, Lasser L, Brenard R, Horsmans Y, Michielsen P, Laureys A, Nevens F. Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30(4): 352-63.
 - 167) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009; 361(6): 580-93.
 - 168) Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, Rawlinson W, Desmond PV, Marks PS, Yoshihara M, Rizkalla B, Depamphilis JK, Dore GJ; Chariot Study Group. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2009; 50(4): 1045-55.
 - 169) Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin.

- Gastroenterology. 2009; 136(3): 856-62.
- 170) Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, Bonkovsky HL, Bengtsson L, Chandorkar G, Harding M, McNair L, Aalyson M, Alam J, Kauffman R, Gharakhanian S, McHutchison JG; MERimepodib TRiple cOmbination Study Group. Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders. Hepatology. 2009; 50(6): 1719-26.
- 171) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T. Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response. Liver Int. 2009; 29(1): 120-5.
- 172) Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010; 138(1): 116-22.
- 173) Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA. Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(1): 66-71.e1.
- 174) Khatlab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, Hamdy L. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance. Liver Int. 2010; 30(3): 447-54.
- 175) Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F; Club Epatologi Ospedalieri (CLEO) Group. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. BMC Gastroenterol. 2010; 10: 21.
- 176) Méndez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Morán S, Juárez JA, Chung RT, Dehesa-Violante M. A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients. Dig Dis Sci. 2010; 55(9): 2629-35.
- 177) Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2010; 138(1): 108-15.
- 178) 南 達也, 岸川孝弘, 佐藤雅哉, 建石良介, 吉田晴彦, 小池和彦. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率および重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー. 肝臓. 2011; 52(Suppl 1): A157.

CQ9. B型肝炎ウイルス・キャリアを対象として、核酸アナログ治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

核酸アナログは、ラミブジン、エンテカビル及びアデフォビルが、わが国では抗 HBV 治療薬として使用されている。B 型慢性肝疾患患者における核酸アナログの肝がん罹患率減少効果については、1 編のメタ・アナリシス⁸²⁾、1 編の無作為化比較対照試験¹⁷⁹⁾、3 編のコホート研究^{180~182)}が採択された。

ラミブジンの肝不全への進行抑止効果及び肝がん罹患率減少効果については、2004 年に台湾を中心とした研究グループより大規模無作為化比較対照試験が報告されている¹⁷⁹⁾。肝硬変あるいは肝線維化の進行が組織学的に確認された HBe 抗原陽性 651 人(98%がアジア人)について、ラミブジン治療群(n=436)とプラセボ対照群(n=215)の 2 群間において、治療期間中(中央値 32.4 カ月)、肝機能不全の進行の指標とされる Child-Pugh スコアの上昇及び肝がん発生率についての比較検討がなされた。Child-Pugh スコアの増加は、ラミブジン治療群が 3.4%に対しプラセボ対照群は 8.8%と、ラミブジン治療群が有意に低率であった(HR: 0.45, p=0.02)。また肝がんの発生は、ラミブジン治療群が 3.9%に対しプラセボ対照群は 7.4%と、ラミブジン治療群が有意に低率であった(HR: 0.49, p=0.047)。

2007 年に香港から報告された、進行した病態にない HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者を対象とした前向きコホート研究¹⁸⁰⁾においては、約 8 年間の経過観察中、肝硬変(肝がん)への進展は、ラミブジン治療群(n=142)で 8 人(1 人)、未治療群(n=124)で 19 人(3 人)であり、また肝硬変・肝がんの累積罹患率も、ラミブジン治療群で有意に低いことが示されている(p=0.005)。

HBe 抗原陰性者を対象とした研究では、2005 年にギリシャから報告された後ろ向きコホート研究¹⁸¹⁾において、累積生存率が、治療平均期間 3.8 年の観察期間中、ラミブジン治療群(n=201)のうち薬剤耐性の生じないウイルス学的反応の良好な患者群では、薬剤耐性を生じた患者群に比し有意に高いことが示されている(p=0.016)。

最近、香港より報告された 5 編(n=2,289)のメタ・アナリシス⁸²⁾によれば、核酸アナログ治療者は対照者に比し 78%の発がんリスクの低減がある(RR: 0.22, 95%CI: 0.10-0.50)ことが示されている。

インターフェロンとラミブジンの治療効果の比較について、わが国より、327 人の B 型慢性肝炎患者を対象とした後ろ向きコホート研究が報告されている¹⁸²⁾。経過観察中、21 人が肝硬変あるいは肝がんへの進行がみられ、その肝硬変・肝がんの累積罹患率は 5 年で 3.3%、10 年で 8.5%であったが、インターフェロン治療群(n=179)と核酸アナログ治療群(n=148)の 2 群間において肝硬変・肝がんの累積罹患率に差を認めず、また HBe 抗原の消失などを指標とした抗ウイルス効果についても差がなかったことから、インターフェロンとラミブジンの治療効果はほぼ同等であるとしている。

以上より、B 型慢性肝疾患患者に対するインターフェロンあるいは核酸アナログ製剤による抗 HBV 治療は、B 型肝炎ウイルス関連疾患、主に肝がんの罹患率を低下させ、肝炎ウイルス関連疾患死亡率の低下に寄与することが示された。しかし、各種インターフェロ

ン製剤及び各種核酸アナログ製剤を用いた抗 HBV 治療の効果について、1990 年から 2008 年までに報告された 60 件の無作為化比較対照試験からなる米国の系統的総括¹⁸³⁾では、いずれの研究においても、厳密な単剤治療での臨床効果の判定がなく、また、HBs 抗原の消失、ALT の正常化、HBe 抗原の消失などの抗ウイルス治療効果は、いずれも低から中等度の質のエビデンスにとどまることが指摘されている。今後、さらに質の高い研究が求められている。

- 179) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1521-31.
- 180) Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, Wong BC, Fung J, Yuen JC, Lai CL. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther*. 2007; 12(8): 1295-303.
- 181) Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, Tzourmakliotis D, Manesis E, Hadziyannis SJ. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005; 42(1): 121-9.
- 182) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Comparison of interferon and lamivudine treatment in Japanese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 2007; 79(9): 1286-92.
- 183) Shamliyan TA, MacDonald R, Shaukat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL, Wilt TJ. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 2009; 150(2): 111-24.

CQ10. B型肝炎ウイルス・キャリアを対象とした核酸アナログ治療はどのような不利益をもたらすか

核酸アナログ製剤の不利益として、長期間連用による薬剤耐性株の出現が挙げられる。特に、ラミブジン治療では HBV ポリメラーゼ領域内の YMDD (tyrosine-methionine-aspartic acid-aspartic acid) motif 内に生ずる変異がよく知られている。現在は、ラミブジンに比べて、薬剤耐性株の出現が少ないエンテカビルが第一選択薬となっているが、エンテカビルにも耐性株は存在する。薬剤耐性は薬剤投与の長期化に伴い増加し、薬剤耐性の生じない患者に比べて肝機能の改善を阻み¹⁷⁹⁾、また、累積生存率の低下¹⁸²⁾や肝がんの累積罹患率の相対的増加¹⁸¹⁾の要因になり得ることが示されている。

V. 肝炎・肝がんにおけるモデルの検討

1. 目的

肝炎・肝がんの検診や治療の有効性について、モデルを用いて評価する先行研究がすでに行われている。肝炎・肝がんについてはわが国で行われた研究が比較的多く存在しているため、今後、こうした研究の成果を積み重ねて証拠の連鎖(chain of evidence)とし、モデルを用いて有効性を評価することが一定の役割を果たす可能性が考えられている。そこでこの章では新たな研究として、モデルを用いた先行研究の事例を収集して現状を確認すること、及び、先行研究の事例からモデルを用いた有効性評価における問題点を把握することを目的として検討を行った。なお、ここで対象とする文献は、肝炎ウイルス・肝がん検診の流れを示した Analytic Framework(図 8)に基づくものに限定し、今後、証拠の連鎖によるモデル化の可能性を検討する際に参考になる文献として、モデルを用いた経済的評価に関するものを収集することとした。

2. 文献の収集

CQ の作成に用いた文献検索とは別に、改めて文献検索を実施した。具体的には、経済的評価に関係するキーワード、肝炎、肝硬変、肝がんに関係するキーワード、及び治療・スクリーニングに関係するキーワードをそれぞれ設定し、2010 年 7 月 10 日に PubMed を用いて表 12 の検索式により文献検索を実施した。その結果、169 編の候補文献が見つかった。

次に候補文献に対して表 12 の除外基準を設定し、抄録から文献の絞り込みを実施した。その結果、C 型肝炎ウイルススクリーニングに関する文献が 8 編、B 型肝炎ウイルススクリーニングに関する文献が 2 編、肝硬変患者を対象とした肝がんスクリーニングに関する文献が 2 編となった。

治療については、HCV 関連の治療に関する文献が 25 編、HBV 関連の治療に関する文献が 8 編、HBV または HCV 関連の治療に関する文献が 2 編、モデルの妥当性を検証した文献が 1 編となった。ただし、治療については日本人を対象とした 3 編に限定して検討した。

各検討の詳細については、経済評価の構造化要約(添付書類 5)に示した。

3. 一般住民を対象とした C 型肝炎ウイルススクリーニングの経済的評価

Tramarin A らは、イタリア・ヴェネト州の住民(4,740,000 人、有病率 0.05%)を対象として外科手術後に 2 回の血液検査を実施した場合について、評価を実施している。その結果、スクリーニングがない現状と比較した費用効用比は 918,147 ユーロ/QALY(110,180,000 円/QALY)となり、経済的効率が悪いことを示している¹⁸⁴⁾。

Nakamura J らは、新潟県の 40~70 歳の一般住民(99,000 人、有病率 0.36%)を対象として HCV 抗体検査・コア抗原検査・PCR 検査を 1 回実施した場合について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合と比較して、40 歳代が 80,000 円/QALY、70 歳

代が 480,000 円/QALY で、いずれも経済的効率が優れていることを示している¹⁸⁵⁾。

Loubière S らは、フランスの一般住民(有病率 1.2%)を対象として、EIA と PCR の組み合わせ検査を 1 回実施した場合について検討している。その結果、「スクリーニングなし・肝硬変で治療を開始した場合」に対する「EIA+PCR 検査」の増分費用-効果比は、5,812 ドル/生存年(580,000 円/生存年)で、経済的効率が良いことを示している¹⁸⁶⁾。

Singer ME らは、米国の 35 歳の一般住民(有病率 2.9%)を対象として、ELISA と PCR の組み合わせ検査を実施した場合、あるいは PCR 検査のみを実施した場合について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合のほうが実施する場合よりも 0.002QALY の延長となり、またスクリーニングを実施しない場合の費用も最も安価であるため、スクリーニングを実施すべきでないという結論に至っている¹⁸⁷⁾。

石塚は、佐賀県で実施した事業に基づき、30 歳から 59 歳の住民 56,746 人(有病率 5.1%)を対象として、HCV 抗体検査(第二世代 PHA)を 3 年間実施した場合について、費用-便益分析を実施している。その結果、スクリーニングを実施した場合の直接費用は 1,071,410,000 円(一人あたり 18,881 円)で、直接便益は 1,830,940,000 円(一人あたり 32,266 円)、費用便益比は 1.71 となり、経済的効率が良いことを示している¹⁸⁸⁾。

以上より、有病率やスクリーニング戦略の内容、医療水準、医療制度、医療費など、さまざまな条件が異なっているため、単純な比較はできないものの、一般住民に対する(生涯のうち 1 回から 3 回程度実施する)スクリーニング戦略の経済的効率は、優れているという結論が 2 編、劣っているという結論が 2 編となった。ただし、研究の質が劣っている文献を除外すると、経済的効率が優れているという結論は 1 編となった。

4. 高危険群を対象とした C 型肝炎ウイルススクリーニングの経済的評価

Tramarin A らは、イタリア・ヴェネト州の注射薬物常用者 9,460 人(HCV 感染の有病率 100%)を対象として、6 カ月ごとに HCV の血液検査を繰り返し実施した場合について、評価を実施している。その結果、スクリーニングがない現状と比較した費用効果比は -3,132 ユーロ/QALY(-375,840 円/QALY)となり、費用節約になることを示している¹⁸⁴⁾。

Nakamura J らは、新潟県の 40 歳以上のハイリスク住民(ALT 高値の者、手術経験者、出産時輸血経験者: 42,538 人、有病率 0.81%)を対象として HCV 抗体検査・コア抗原検査・PCR 検査を 1 回実施した場合について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合と比較して、40 歳代が -74,900 円/QALY、70 歳代が 230,000 円/QALY で、経済的効率が優れていることを示している¹⁸⁵⁾。

Loubière S らは、(1)1991 年以前に輸血を受けた者(有病率 7%)、及び、(2)静脈注射薬常用者(有病率 80%)を対象として、EIA と PCR の組み合わせ検査を 1 回実施した場合について検討している。その結果、1991 年以前に輸血を受けた者について、「スクリーニングなし・肝硬変で治療を開始した場合」に対する「EIA+PCR 検査」の増分費用効果比は、283,495 ドル/生存年(28,350,000 円/生存年)で、経済的効率が劣っていることを示している。一方、静脈注射薬常用者では、「スクリーニングなし・治療なし」に対する「EIA+PCR 検査」の

増分費用効果比は、5,778 ドル/生存年(580,000 円/生存年)で、経済的効率が優れていることを示している¹⁸⁶⁾。

Jusot JF らは、(1)40 歳未満の一般住民(有病率 1.2%)で輸血を受ける者(輸血を受けたときに EIA 検査を実施)、(2)40~65 歳で少量輸血を受ける者(輸血を受けた時に EIA 検査を実施)、(3)大量輸血を受ける者(輸血前後に EIA 検査を初年度 2 回など)について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合と比較した限界費用-効果比は、40 歳未満の一般住民(有病率 1.2%)が 776,474 フラン/生存年(13,200,000 円/生存年)、少量輸血者が 2,636,500 フラン/生存年(44,820,000 円/生存年)、大量輸血者が 800,191 フラン/生存年(13,600,000 円/生存年)で、経済的効率が劣っていることを示している¹⁸⁹⁾。

Saab S らは、血液透析患者 5,000 人(有病率 9%)を第三世代 ELISA、ALT、SIA、PCR 検査を用いて 5 年間追跡した場合について、費用分析を実施している。1 人あたりの費用は、ALT では 382 ドル(40,000 円)、ELISA では 195 ドル(20,000 円)、PCR では、696 ドル(70,000 円)であった。効果として ALT では尤度比が 44、ELISA では尤度比が 85 であった(判断分析モデルを用いており、効果として生存年などは算出されていない)¹⁹⁰⁾。

Leal P らは、静脈注射薬常用者 5,600 人(有病率 60%)に対する ELISA、PCR 検査を 1 回実施した場合について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合と比較して、9,300 ポンド/QALY(1,400,000 円/QALY)で、経済的効率が優れていることを示している¹⁹¹⁾。

条件が異なるため単純な比較はできないものの、以上のハイリスク群に対するスクリーニング戦略の経済的効率は、優れているという結論が 3 編、劣っているという結論が 2 編、対象者により優れている場合と劣っている場合が混在するものが 1 編、その他が 1 編となった。ただし、研究の質が劣っている文献を除外すると、経済的効率が優れているという結論は 2 編となる。

5. B 型肝炎ウイルススクリーニングの経済的評価

Veldhuijzen IK らは、ハイリスク群として HBV 感染率が高いと推定される移住者(人口の 8%、1,310,000 人が対象、有病率 3.35%、44,117 人が HBs 抗原陽性者と推定)に対して、HBs 抗原検査を 1 回実施する場合について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合と比較した増分費用効用比は、8,966 ユーロ/QALY (1,080,000 円/QALY) で、経済的効率が優れていることを示している¹⁹²⁾。

Kang JY らは、30 歳以上の男性で HBV キャリアである者を対象として、AFP と腹部超音波検査を繰り返し実施する場合について検討している。その結果、10 カ月間隔で腹部超音波検査を実施した場合、または腹部超音波検査と AFP 検査を組み合わせで実施した場合、治療可能な早期腫瘍の 90%を検出可能で、1 例検出あたりの費用は 11,800 ドル(1,180,000 円)であることを示している¹⁹³⁾。

6. 肝硬変患者に対する原発性肝がんスクリーニングの経済的評価

Thompson Coon J らは、肝硬変患者に対して(1)AFP 検査と腹部超音波検査(AFP+US)、(2)AFP 検査によるトリアージ(AFP 高値の場合のみ腹部超音波検査を実施)、(3)腹部超音波検査(US 単独)を、それぞれ 6 カ月ごと、または 1 年ごとに実施した場合について検討している。その結果、スクリーニングを実施しない場合と比較して、毎年 AFP トリアージを実施する場合、増分費用効用比は 20,700 ポンド/QALY(3,100,000 円/QALY)であった。また、毎年 AFP トリアージを実施する場合を基準として、6 カ月ごとに AFP トリアージを実施する場合の増分費用効用比は、27,600 ポンド/QALY(4,140,000 円/QALY)であった。さらに、6 カ月ごとに AFP トリアージを実施する場合を基準として、6 カ月ごとに AFP+US を実施する場合の増分費用効用比は、60,100 ポンド/QALY(9,010,500 円/QALY)であった。よって、6 カ月ごとの AFP トリアージは経済的効率が優れていることを示している。なおサブグループ解析によると、HCV 関連の肝硬変患者では 6 カ月ごとの AFP トリアージが、HBV 関連の肝硬変患者では 6 カ月ごとの AFP+US の併用が、それぞれ経済的効率が良から中等度であることを示している¹⁹⁴⁾。

Patel D らは、45 歳の HCV 関連の代償性肝硬変患者に対して、AFP 検査と腹部超音波検査を 6 カ月ごとに 70 歳まで実施した場合について検討している。その結果、自然史(肝がん検診がなく、根治療法もない状況)と比較して、AFP 検査と腹部超音波検査を実施し、早期発見後に切除可能な肝がんを切除する場合、増分費用-効用比は 26,100 ドル/QALY(2,610,000 円/QALY)であった。また自然史と比較して、AFP 検査と腹部超音波検査を実施し、早期発見後に肝がん切除から死体肝移植までする場合、増分費用効果比は 46,700 ドル/QALY(4,670,000 円/QALY)であった。さらに自然史と比較して、AFP 検査と腹部超音波検査を実施し、早期発見後に肝がん切除から生体肝移植までする場合、増分費用効果比は 50,400 ドル/QALY(5,040,000 円/QALY)であった。よって、自然史と比較して、それぞれ経済的効率が良から中等度であることを示している¹⁹⁵⁾。

以上より、肝硬変患者を対象とした肝がんスクリーニングの経済的効率は中等度であった。

7. 肝炎ウイルス治療の経済的評価

肝炎ウイルス治療の経済的評価については数が多いことから、日本人を対象とした研究に限定した。Nakamura J らは、HCV 遺伝子型 1 型の男性、慢性肝炎の患者(年齢 43 歳、HCV RNA 陽性、ALT 高値)に対して、ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法を 48 週続けた場合と、72 週まで続けた場合について比較している。生活の質で調整した生存年数は、48 週治療で 14.80 QALY、72 週で 15.35 QALY で、0.55QALY 増加していた。費用は、48 週で 71,559 ドル(7,160,000 円)、72 週で 69,438 ドル(6,940,000 円)と、2,762 ドル(280,000 円)減少していた。増分費用効果比は -500,000 円/QALY で、費用節約となることを示していた¹⁹⁶⁾。

また、Nakamura J らは、男性の慢性肝炎患者(年齢 45 歳)に対して、ペグインターフェロ

ン α -2b+リバビリン併用療法を用いた標準治療を実施した場合と、4 週でウイルスが消失する早いウイルス学的応答(rapid virologic response, RVR)を考慮した新プロトコル(HCV 遺伝子型 1 型・低ウイルス量の患者で、RVR がみられた場合は 24 週で治療終了、2・3 型で RVR がみられた場合は 12 週で治療終了)で治療した場合について比較している。遺伝子型 1 型で低ウイルス量の患者では、標準治療が 13.35QALY、新プロトコルが 13.68QALY で、0.33QALY の増加となった。総費用は、標準治療が 44,599 ユーロ(5,350,000 円)、新プロトコルが 38,606 ユーロ(4,630,000 円)で、5,993 ユーロ(720,000 円)の減少となった。現状(標準治療)と比較した新プロトコルの費用-効用比は -2,180,000 円/QALY で、費用節約となることを示していた。また、遺伝子型 2・3 型では、標準治療が 13.74QALY、新プロトコルが 13.76QALY で、0.02QALY の増加となった。総費用は、標準治療が 34,005 ユーロ(4,080,000 円)、新プロトコルが 31,154 ユーロ(3,740,000 円)で、2,851 ユーロ(340,000 円)の減少となった。現状(標準治療)と比較した新プロトコルの費用効用比は -17,110,000 円/QALY で、同様に、費用節約となることを示していた¹⁹⁷⁾。

Hayashida K らは、男性の C 型慢性肝炎患者に対して、インターフェロン療法を実施した場合について検討している。インターフェロン療法を実施した場合の純便益は、20 歳で 18,612 ドル(1,860,000 円)、30 歳で 14,818 ドル(1,480,000 円)、40 歳で 8,440 ドル(840,000 円)、50 歳で -2,136 ドル(-210,000 円)と、若年者ほど経済的効率が優れていることを示している¹⁹⁸⁾。

8. モデルの妥当性の評価

Ishida H らは、モデルから計算した結果と、患者から得られた生存曲線を比較することでモデルの妥当性を検証している。著者らは 1994 年 1 月から 2003 年 12 月までに、山口大、広島大、久留米医大の 3 つの大学病院において、初発の肝がんとして入院した患者 793 人から得た後ろ向きデータを使用して、モデルを構築している。その結果、カプランマイヤー曲線と Markov モデルで推定された 5 年生存率は、肝切除を受けた者ではそれぞれ 66% と 60%、局所療法を受けた者では 74% と 64%、局所療法と腫瘍塞栓術を受けた者では 44% と 38%、腫瘍塞栓術を受けた者では 34% と 31%、動注化学療法を受けた者では 24% と 26% で、誤差は 10%以内に収まっていることを示している¹⁹⁹⁾。

9. モデルを用いる上での問題点

日本人を対象にしたスクリーニングの経済的評価によると、ある研究では、一般住民の 1 人あたりの総医療費が 40 歳で 5,750,000 円 (スクリーニングなし)~5,970,000 円(スクリーニングあり)と推定されていた。しかしながら、別の研究では一般住民の 1 人あたりの総医療費は 20,000 円程度であり、その他の研究でも同様(数万円程度)の金額になっている。したがって、有病率 0.36%程度の一般住民に対して、スクリーニングを実施した場合の総医療費が 1 人あたり 6,000,000 円になることは考えにくく、計算結果や計算過程に誤りを含んでいると思われた。

次に、フランスの一般住民(有病率 1.2%)を対象とした 2 つの研究^{86, 89)}では結論が異なっていた。1 つの研究は、0.02 から 0.03 年の生存年延長を示していた。もう 1 つの研究では、40 歳未満の若年成人が 0.0085 年(約 3 日)、少量輸血者が 0.0004 年(約 3 時間)の生存年延長を示しており、早期発見・早期治療の効果がほとんどないことを示していた。したがって、シナリオとともに、モデルの構造や採用した数値の違いが結論に大きく影響していることが推測された。

日本人を対象とした治療の経済的評価については、標準治療と比べて 72 週まで治療延長した場合、標準治療と比べて治療期間を短縮した場合、ともに生存年が増加するという結論が出されていた。この結論は、別々の文献を組み合わせることで治療の効果を推定しているが、その際に、治療期間が短いほうの SVR が高くなるように組み合わせたことが原因となっていることがうかがえる。同一の論文においては、標準治療と比較して治療期間を短縮したほうの SVR が低い、または同程度であることを示しており、論文中では短縮したほうが改善するという根拠を直接示していない。統計学的にも有意差がないわずかな数値の違いを、そのまま SVR の推定に用いており、結果として効果に差があるかのように計算が行われていた。

モデルの妥当性については、モデルから計算した生存率と Kaplan-Meier 分析から求めた生存率を比較して、モデルの妥当性を検証している研究があった。しかしながら、モデルの構築に使用した患者のデータと、モデルから求めた数値が一致することだけでは不十分である。妥当性を検証するためには、モデルの構築に使用していないほかの医療機関のデータとの比較や、あらかじめモデルによって予測した値と、5 年後、10 年後の患者の予後が一致するのかなど、追跡データとの比較が必要と思われた。

そのほかにも、論文中に示されている推移確率の合計が 1 を超えるものがあり、記載されている数値に誤りがあるものと思われる研究があった。

以上より、全体的な傾向としてモデルを用いた研究には、質の高い研究と質の低い研究がそれぞれ混在していることがうかがえた。例えば、一部の研究は十分な吟味がなされないままモデルを構築し、結論を歪めている可能性がみられた。したがって、研究の質を吟味し、質の低い研究を除外していくことが重要であると再確認された。なお、最近行われた研究では、利用可能なデータが増加している点や先行研究を参考にすることができる点など、有利な条件が整ってきており、初期に行われた研究よりも質の高い研究が増加している傾向がみられた。今後、モデルを用いた研究においても研究の質を評価し、質の高い複数の研究で結論が一致しているかどうかを評価することで、ひとつの指針を得られる可能性があることがうかがえた。

184) Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. *Curr Pharm Des.* 2008; 14(17): 1655-60.

185) Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening

- program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med*. 2008; 215(1): 33-42.
- 186) Loubière S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003; 19(4): 632-45.
- 187) Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med*. 2001; 111(8): 614-21.
- 188) 石塚正敏. C型肝炎スクリーニング事業の保健経済的評価. *日本公衆衛生雑誌*. 1999; 46(6): 447-65.
- 189) Jusot JF, Colin C. Cost-effectiveness analysis of strategies for hepatitis C screening in French blood recipients. *Eur J Public Health*. 2001; 11(4): 373-9.
- 190) Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(1): 91-7.
- 191) Leal P, Stein K, Rosenberg W. What is the cost utility of screening for hepatitis C virus (HCV) in intravenous drug users? *J Med Screen*. 1999; 6(3): 124-31.
- 192) Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJ, De Wit GA, Schalm SW, de Man RA, Richardus JH. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 522-30.
- 193) Kang JY, Lee TP, Yap I, Lun KC. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992; 7(5): 463-8.
- 194) Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, Jackson S, Ryder S, Price A, Stein K. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2007; 11(34): 1-206.
- 195) Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(1):75-84.
- 196) Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat*. 2008; 15(4): 293-9.
- 197) Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S, Aoyagi Y, Akazawa K. The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19(9): 733-9.
- 198) Hayashida K, Nagasue I, Fukuda T, Gunji A. The natural history model of hepatitis C virus infection and the economic evaluation of alpha interferon treatment. *J Epidemiol*. 2002; 12(1): 22-32.
- 199) Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, Okita K, Tamesa T, Oka M,

Torimura T, Sata M, Takahashi S, Chayama K, Inoue Y. Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Methods Inf Med.* 2008; 47(6): 529-40.

VI. がん検診評価におけるモデルの利用と問題点

がん検診の評価全般において、科学的な証拠は限られており、必ずしも十分な評価が行われているわけではなく、判定を保留せざるを得ない場面に往々にして遭遇する。特にガイドラインで評価される客観的証拠としては、質の高い無作為化比較対照試験に基づくものが優先されるものの、このような研究は対象年齢や検診間隔が一定の条件に設定されているため、年齢や検診間隔が異なる場合に証拠として採用できない場合が生じる。近年、USPSTF(U.S. Preventive Services Task Force)ではNCI(National Cancer Institute)が支援しているCISNET (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) によるモデル分析を証拠として採用し、推奨に活用している。

2008年に更新された大腸がん検診の評価においては、検診の開始年齢・終了年齢・検診間隔を考慮する目的で、各スクリーニング手法を用いた場合の増分大腸内視鏡件数、増分獲得人年、両者の比をエンドポイントとして2通りのモデルを用いて分析した。50~75歳に10年おきに大腸内視鏡、毎年の便潜血検査、5年おきのS状結腸鏡+その間の高感度の便潜血検査を支持する結果が得られた²⁰⁰⁾。

翌2009年に更新された乳がん検診の評価においては、40歳代及び75歳以上の乳がん検診に関しての死亡率減少効果に関する証拠が十分でないことを踏まえて、6通りのモデルをCISNET内で独立して作成し、分析を行った。その結果50~69歳での隔年マンモグラフィ検診は平均16.5%(最小15%、最大23%)の死亡率減少をもたらすが、開始年齢を40歳とすると50歳開始に比べて死亡率がさらに3%(最小1%、最大6%)低下するにとどまり、偽陽性や良性結節への生検が増加するということが示された。また、70歳以上では死亡率減少が確認されるものの、過剰診断がかなり増加するということも示された。

また、逐年検診と隔年検診を比較し、逐年検診は死亡率減少効果が大きいものの偽陽性がほぼ倍加するために適切ではないということも示した²⁰¹⁾。

このようなモデルの利用の問題点については、以下のことが考えられる。まずモデル自体の主たる問題点としては、複数の仮定を置いた仮想的シミュレーションであり、その仮定が適切かどうか、パラメータ設定が適切であるかどうか判断しづらいことである。乳がん検診のモデルに関しては、40歳代の証拠として採用されたAge trialの成績が10年追跡までしか報告されておらず²⁰²⁾、検診の効果を過小評価しているという批判もある。また国外の成績や昔の研究を採用した場合に、診断・治療技術の進歩とはかけ離れた結果に陥る危険もある。このようなモデル作成上の仮定の妥当性を個々に検証する代わりに、複数の独立した仮定を設定したモデルを作成し並列で評価することで、再現性・頑健性の有無を確認しているが、モデル作成の専門家がいないと実施は困難である。

次に、モデルの推奨への活用であるが、USPSTFはモデル単独の結果に基づいた推奨は現時点では行っていない。あくまでモデルの結果は、主たる証拠の補助的なものとして現在は位置づけられている。モデルを用いた研究手法とその信頼性が確定していない状況においては、このような位置づけにならざるを得ないと考えられる。

わが国においては、いまだモデルを用いた研究が十分には行われておらず、CISNET のような組織も存在しない。したがって、がん検診に不足した証拠を補うためにモデル分析を用いる場合は、単独のモデルによる証拠にならざるを得ない状況であり、証拠としての信頼性には欠けるといわざるを得ない。

200) Zauber AG, Vogelaar IL, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008; 149(9): 659-69.

201) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ; Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Effects of Mammography Screening Under Different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10): 738-47.

202) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9552): 2053-60.

VII. 諸外国におけるエビデンスレポートやガイドラインの評価

わが国では無症状の健常者を対象とした肝炎ウイルス検診を行っているが、韓国では肝炎ウイルス・キャリアや肝機能異常を高危険群と定義して、超音波検査と AFP 検査を行っている。肝炎ウイルス検診あるいは肝がん検診として行われているのは、主として高危険群を対象としたものであるが、その評価が分かれている。

1) 肝炎ウイルス・キャリア検査

米国では、無症状の一般集団へのスクリーニングと、高危険群へのスクリーニングの両者の評価が行われている。高危険群の定義は、ガイドライン(あるいはエビデンスレポート)により異なっている。

USPSTF(U.S. Preventive Services Task Force)では妊婦に対する HBV 検査は推奨しているが、一般健常者に対する検査は推奨していない²⁰³⁻²⁰⁶⁾。HCV 検査は一般健常者に対する検査は推奨していないが、高危険群への検査は推奨も反対もしないとしている^{207, 208)}。

2005 年の米国予防医学学会のステートメントでも、高危険群への肝炎ウイルス検診は効果があるとして、積極的に推進すべきとしている²⁰⁹⁾。しかし一般集団については、経済的、社会的、政治的要因も含め、実施には証拠不十分という判断をしている。2002 年の NIH consensus meeting では薬物使用者への肝炎ウイルス検診は推奨されている²¹⁰⁾。

Veterans Affairs では、HCV 検査の対象を限定し、対象者に検査の必要性や感染による経過や治療の必要性について情報提供するためのマニュアルが作成されている²¹¹⁾。その根拠となっているのは、米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)が 2001 年にまとめた National Hepatitis C Prevention Strategy であり、そのなかでは無症状者を対象にすぐ検査を行うのではなく、健康教育を通じて、ハイリスク者を明確にし、必要性に応じて検査が提供されるべきとされている²¹²⁾。ヨーロッパにおける評価も類似しており、WHO/Europe による HEN(Health Evidence Network)でも、無症状の一般集団に直接検診を行うのではなく、HIV 感染者や薬物使用経験者などの高危険群へアプローチをし、啓発や教育を行うとともに、必要に応じた医療の提供を行うことを政策提言としている²¹³⁾。

2) 高危険群への超音波検査を主体とした検診

韓国では肝がん検診として、40 歳以上で HBs 抗原検査陽性、HCV 抗体陽性、肝硬変のいずれかに該当する者を高危険群として、6 カ月ごとに超音波検査と AFP 検査を実施している。国策として行われているその他のがん検診(胃がん、大腸がん、乳がん、子宮頸がん)では対象者を限定しておらず、無症状の一般集団が対象となっている²¹⁴⁾。

2002 年の AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)のエビデンスレポートでも、通常診療の範囲で超音波検査と AFP 検査によるサーベイランスを行うことに一定の評価をしている²¹⁵⁾。しかし、NCI/PDQ(National Cancer Institute/Physician Data Query)では、高危険群を対象とした超音波検査と AFP 検査による肝がん検診を評価している。

中国で行われた無作為化比較対照試験の結果では、肝がん検診による死亡率減少効果について確定的な結果は得られなかったとしている。一方、不利益としては精密検査として

行われている針生検の影響を無視できないものとしている²¹⁶⁾。

- 203) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(12): 869-73, W154.
- 204) Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(12): 874-6.
- 205) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection: A Brief Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Pub. No. 05-0552-B. February 2004.
- 206) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection: Recommendation Statement. AHRQ Pub. No. 05-0552-A. 3 February 2004.
- 207) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004; 140(6): 462-4.
- 208) Chou R, Clark EC, Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004; 140(6): 465-79.
- 209) Hill L, Henry B, Schweikert S; Prevention Practice Committee, American College of Preventive Medicine. Screening for chronic hepatitis C: American College of Preventive Medicine practice policy statement. *Am J Prev Med.* 2005; 28(3): 327-30.
- 210) NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002 Jun 10-12; 19(3): 1-46.
- 211) VA National Clinical Public Health Programs. Hepatitis C Topics: Hepatitis C Testing and Prevention Counseling Guidelines for VA Health Care Practitioners.
(<http://www.hepatitis.va.gov/vahep?page=prtop05-gd-01&pf=doc-pf&pp=pf>)
- 212) CDC(Centers for Disease Control and Prevention). National Hepatitis C Prevention Strategy. 2001.
- 213) WHO/Europe Health Evidence Network (HEN) synthesis report. What is the evidence for the effectiveness of interventions to reduce hepatitis C infection and the associated morbidity? 2005.
- 214) Yoo KY. Cancer control activities in the Republic of Korea. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38(5): 327-33.
- 215) Evidence Report /Technology Assessment, Number 60. Management of Chronic Hepatitis C. AHRQ Pub. No. 02-E030. July 2002.
- 216) National Cancer Institute. Liver (Hepatocellular) Cancer Screening (PDQ®). Health Professional Version.

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/hepatocellular/healthprofessional/allpages/print>)

VIII. 新たな研究への提言

肝炎ウイルス検診は通常のがん検診とは異なり、肝がんそのものの早期発見・早期治療を意図したものではない。最終的な目標は肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率の減少にあるべきだが、現状では肝炎ウイルス・キャリアを発見し、肝がん発生を抑制するためのインターフェロン治療導入を目的として行われている。また、超音波検診にとって肝がんは主たるターゲットではあるものの、肝硬変・脂肪肝などの肝疾患や胆嚢・膵臓などほかの臓器も対象としている。両者ともに最終的には肝がんを含む肝炎ウイルス関連疾患の罹患・死亡の減少を目的としているにもかかわらず、検診としての評価研究は行われていない。

一方、インターフェロン治療に関する評価研究はわが国でも多数行われているが、主たる対象となる C 型肝炎では、インターフェロン治療の肝がん抑止効果が検証されているのは肝硬変であり、慢性肝炎を対象とした証拠は限定的である。C 型肝炎においては、肝線維化進展の最終段階である肝硬変において発がん率が急激に上昇することが知られており、慢性肝炎からの発がん抑止効果を検証するためには 10 年を超える観察期間が必要であると考えられる。

また、C 型肝炎に対するインターフェロン治療は、発がん抑止のみならず、肝外病変を含む種々の合併症、肝不全による QOL の低下や死亡の抑止を目的としているため、その妥当性は、それら全てのエンドポイントと治療の不利益を勘案し、検証する必要がある。

以上、肝がん関連死亡の抑制を目的とした肝炎ウイルス検診の有効性を示唆する証拠は蓄積されつつあるが、証拠の連鎖(chain of evidence)の要となる無症状の慢性肝炎の患者に対する介入の利益が不利益を上回るものであるか否かは確定していない。また、現在の段階ではわが国固有のデータに基づく検証も十分に行われているわけではない。

わが国における肝炎ウイルス関連疾患の疾病負担を考慮すれば、肝炎対策の評価は対策の推進と並行して計画されるべきであったが、現状は法的整備が先行し、事業の推進が重要視されている。しかし、今後さらに肝炎対策を進める上で、その有効性を正しく評価することが必要である。その方法としては以下のことが考えられる。

肝炎ウイルス検診はほかのがん検診とは異なり、原則的には 1 回の検診で肝炎ウイルス・キャリアを判定する。検診受診者を正しく把握するとともに、スクリーニング陽性者の把握、インターフェロン治療の受診の有無とその結果について、継続的な追跡が可能なシステムを構築する必要がある。現段階では、一部地域をモデル地域に指定し、肝炎ウイルススクリーニング陽性者について、がん登録や死亡小票などとの照合も含めた長期的追跡も検討されるべきである。同時に肝炎ウイルススクリーニングに関連する、精密検査(針生検)の合併症、治療の合併症など、不利益に関する情報を収集できることが理想的である。

しかし、肝炎ウイルススクリーニングの問題点としては、従来スクリーニングから診療への流れが円滑に進んでいない状況があることから、追跡システムの構築は容易ではない

と考えられる。

一方、今回の検討でも明らかなように肝炎ウイルス検診について、Analytic Framework を構成する証拠は徐々に蓄積されており、証拠の連鎖(chain of evidence)が認められる。インターフェロン治療の有効性を考慮すれば、肝炎ウイルス検診の有効性も示唆されると考えられる。

モデル解析は経済評価などで用いられているものの、その妥当性を検証することが困難であること、また長期的な経過に関するデータの不足から、ガイドライン作成におけるモデルの利用については限定的である。しかし予防対策の早期導入のためには、モデルによる評価が期待されており、英国 NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)の公衆衛生ガイドラインの一部では導入も試みられている。

超音波検診についても従来のがん検診とは異なり、肝炎ウイルス・キャリアのサーベイランスとして診療に位置づけられている場合もあり、今後、ほかの検診でも同様の方法に関する評価が必要となる可能性もある。また、高危険群を同定する新たな方法ががん検診として期待されている現状もあり、ガイドライン作成においてもモデルの利用を検討する必要がある。

本エビデンスレポートは、わが国における肝炎ウイルス検診の特殊性を考慮し、肝炎ウイルス・肝がん検診について、肝炎ウイルス・キャリア検査・超音波検査のエビデンスを系統的にまとめ総括するにとどめた。これらの証拠をもとに評価研究が立案されることを期待する。

文献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス.
(<http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html>, 2010.12.28.アクセス)
- 2) 厚生労働科学特別研究事業「C型肝炎の診療ガイドライン策定について」に関する研究班 編. C型肝炎診療ガイドライン. 医学書院. 2007.
- 3) 日本肝臓学会 編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン. 金原出版. 2009.
- 4) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(主任研究者 久道茂). 公衆衛生協会. 2001.
- 5) 「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係わる調査研究」班 基本的健康診査の健診項目のエビデンスに基づく評価に係わる研究 平成17年度分担研究報告(2006): 厚生労働省福井班報告書.
- 6) Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1): S5-S16.
- 7) 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 予防研究部.
(http://epi.ncc.go.jp/jp/can_prev/, 2011.1.24.アクセス)
- 8) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(7): 445-56.
- 9) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38(12): 816-38.
- 10) Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2007; 37(9): 676-91.
- 11) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*. 2004; 47(1): 32-40.
- 12) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001; 34(3): 590-4.

- 13) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol.* 2002; 37(1): 35-9.
- 14) Murokawa H, Yoshikawa A, Ohnuma H, Iwata A, Katoh N, Miyamoto M, Mine H, Emura H, Tadokoro K; Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang.* 2005; 88(1): 10-6.
- 15) 内田茂治. 献血者における HBV 陽性率の動向と B 型肝炎感染初期例の HBV 遺伝子型頻度. *IASR.* 2006; 27(9): 223-4.
- 16) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res.* 2006; 36(2): 107-14.
- 17) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol.* 2007; 79(4): 366-73.
- 18) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, Tanaka M, Matsukura H, Shiraishi T, Matsubayashi K, Kon E, Suzuki K, Yugi H; Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion.* 2009; 49(7): 1314-20.
- 19) Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Jyuji T, Iwamoto A. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol.* 2001; 64(4): 435-40.
- 20) Takeda Y, Katano Y, Hayashi K, Honda T, Yokozaki S, Nakano I, Yano M, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Difference of HBV genotype distribution between acute hepatitis and chronic hepatitis in Japan. *Infection.* 2006; 34(4): 201-7.
- 21) Nakao T, Enomoto N, Takada N, Takada A, Date T. Typing of hepatitis C virus genomes by restriction fragment length polymorphism. *J Gen Virol.* 1991; 72(Pt 9): 2105-12.
- 22) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, Tanaka T, Sato K, Tsuda F, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol.* 1992; 73(Pt 3): 673-9.
- 23) Takada N, Takase S, Takada A, Date T. HCV genotypes in different countries. *Lancet.* 1992;

339(8796): 808.

- 24) Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol.* 1993; 17(3): 277-83.
- 25) Chayama K, Tsubota A, Arase Y, Saitoh S, Koida I, Ikeda K, Matsumoto T, Kobayashi M, Iwasaki S, Koyama S, et al. Genotypic subtyping of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol.* 1993; 8(2): 150-6.
- 26) McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, Cobain TJ, Krusius T, Kolho E, Naukkarinen R, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(4): 884-92.
- 27) Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology.* 1995; 21(2): 570-83.
- 28) Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *J Hepatol.* 1999; 31 Suppl 1: 65-70.
- 29) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S; Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol.* 2005; 77(1): 39-46.
- 30) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arase Y, Akuta N, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Matsuda M, Sato J, Watabiki S, Miyakawa Y, Kumada H. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol.* 2005; 76(1): 33-9.
- 31) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2006; 44(2): 326-34.
- 32) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148(11): 820-6.
- 33) 大阪府健康福祉部、大阪府医師会、大阪府立成人病センター. 大阪府におけるがん登録第 71 報－2004 年のがんの罹患と医療および 2000 年罹患者の 5 年相対生存率－. 大阪府健康福祉部. 2008.
- 34) WHO Cancer Mortality Database.
(<http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>, 2010.12.28.アクセス)
- 35) GLOBOCAN 2008.
(<http://globocan.iarc.fr/>, 2010.12.28.アクセス)

- 36) Boyle P and Levin B, editors. World cancer report 2008. IARC: Lyon, 2008.
- 37) Uytendaele S, Claeys H, Mertens W, Verhaert H, Vermeylen C. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang*. 1994; 66(2): 122-9.
- 38) Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008; 149(6): 399-403.
- 39) 厚生労働省. 平成 14~19 年度 地域保健・老人保健事業報告.
- 40) 厚生労働省. 平成 20 年度 地域保健・健康増進事業報告.
- 41) 厚生労働省. 平成 19 年度肝炎ウイルス検診等の実績について.
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/h0304-1.html>)
- 42) 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎情報センター.
(<http://www.ncgm.go.jp/center/index.html>)
- 43) 社団法人日本消化器がん検診学会 全国集計委員会 編. 平成 20 年度消化器がん検診全国集計資料集. 2010.
- 44) 笹森典雄. 2009 年人間ドック全国集計成績. 人間ドック. 2010; 25(4): 688-734.
- 45) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝). 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005.
- 46) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998; 28(6): 930-8.
- 47) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002; 347(3):168-74.
- 48) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology*. 2005; 48(1): 29-38.
- 49) Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295(1): 65-73.
- 50) Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC Study Group. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2009; 18(1): 26-32.
- 51) Pagliaro L, Peri V, Linea C, Cammà C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 31(1): 28-44.

- 52) Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43(6): 1303-10.
- 53) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130(7): 417-22.
- 54) Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Duffy SW. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *Int J Cancer*. 2002; 98(2): 257-61.
- 55) Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001; 48(2): 251-9.
- 56) 山崎秀男, 田中幸子, 日山与彦, 河島輝明, 井上敦雄, 北村次男, 中西克巳, 藤本伊三郎. 大阪府立成人病センターにおける肝がん検診システムとその発見癌の予後. *日本消化器集団検診学会雑誌*. 1990; 88: 63-70.
- 57) 小野寺博義, 渋谷大助, 岩崎隆雄, 西野善一, 松井昭義, 小野博美, 萱場佳郎, 鈴木雅貴, 野口哲也, 島田剛延. 発見がん症例の生存率による上腹部超音波検診の評価. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2008; 46(1): 35-45.
- 58) Palmer DR, Perry KR, Mortimer PP, Parry JV. Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits. *Transfus Med*. 1996; 6(4): 311-7.
- 59) Motte A, Colson P, Tamalet C. Evaluation of the clinical performance of the Beckman Coulter Access AbHBsII immunoassay for the detection of hepatitis B surface antibodies. *J Clin Virol*. 2006; 37(3): 213-7.
- 60) Shih LN, Sheu JC, Wang JT, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Sung JL, Wang TH, Chen DS. Serum hepatitis B virus DNA in healthy HBsAg-negative Chinese adults evaluated by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1990; 32(4): 257-60.
- 61) Gomes SA, Yoshida CF, Niel C. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol*. 1996; 40(3): 133-8.
- 62) Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S. What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit? *J Hepatol*. 2008; 49(1): 17-24.
- 63) Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001; 8(2): 87-95.
- 64) Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers

- of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*. 1995; 22(2): 432-8.
- 65) Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16(5): 553-9.
 - 66) 小野寺博義, 千田信之, 深尾彰, 高野昭, 池田卓. 肝胆臓超音波地域集検における偽陰性例と一次スクリーニングの精度. *消化器集団検診*. 1995; 33(2):169-73.
 - 67) 玉井真理子, 東裕子, 久保秀通, 金蔵拓郎, 宇都浩文, 坪内博仁. 超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例. *西日本皮膚科*. 2009; 71(2): 128-30.
 - 68) Erdmann SM, Sachs B, Merk HF. Allergic contact dermatitis due to methyldibromoglutaronitrile in Euxyl K 400 in an ultrasonic gel. *Contact Dermatitis*. 2001; 44(1): 39-40.
 - 69) Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, Agha AK, Valji K, Miller FJ, Roberts AC. Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005; 28(5): 584-8.
 - 70) Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995; 36(3): 437-41.
 - 71) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986; 2(2): 165-73.
 - 72) Myers RP, Fong A, Shaheen AAM. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int*. 2008; 28(5): 705-12.
 - 73) Vivas S, Palacio MA, Rodríguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F, Rodrigo L. Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases. *Rev Esp Enferm Dig*. 1998; 90(3): 175-82.
 - 74) Sugano S, Sumino Y, Hatori T, Mizugami H, Kawafune T, Abei T. Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy. *Dig Dis Sci*. 1991; 36(9): 1229-33.
 - 75) Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(7): 1318-21.
 - 76) Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(8): 1480-4.
 - 77) van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, Lee AU. Twenty-year

audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J.* 2006; 36(11): 692-9.

- 78) Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, Charboneau JW, Ludwig J, Batts KP, Zinsmeister AR. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology.* 1996; 23(5): 1079-83.
- 79) Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Bascone F, Tripi S, Aragona F, Di Gaetano G, Notarbartolo A. Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure? *Digestion.* 2001; 63(1): 55-60.
- 80) Chuah SY, Moody GA, Wicks AC, Mayberry JF. A nationwide survey of liver biopsy--is there a need to increase resources, manpower and training? *Hepatogastroenterology.* 1994; 41(1): 4-8.
- 81) Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol.* 2001; 34(4): 593-602.
- 82) Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(9): 1067-77.
- 83) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2009; 44(5): 470-5.
- 84) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1999; 29(3): 971-5.
- 85) International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1998; 351(9115): 1535-9.
- 86) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet.* 1995; 346(8982): 1051-5.
- 87) Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, Trere D, Giovanelli S, Miracolo A, Lodato F, Montagnani M, Tamé M, Colecchia A, Mwangemi C, Festi D, Roda E, Derenzini M, Mazzella G. Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(21): 3099-102.
- 88) Benvegnù L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer.* 1998; 83(5): 901-9.

- 89) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M; IHIT Study Group. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med.* 1999; 131(3): 174-81.
- 90) Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, Bourliere M, Boucher E, Miquet JP, Parlier D, Lemonnier C, Opolon P. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology.* 1999; 29(6): 1870-5.
- 91) Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A, Roda E. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1996; 24(2): 141-7.
- 92) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49(1-2): 82-90.
- 93) Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M; Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med.* 2005; 142(2): 105-14.
- 94) Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN, Sheen IS, Chang WY, Lee CM, Liaw YF. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther.* 2006; 11(8): 985-94.
- 95) Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Am J Med.* 2009; 122(5): 479-86.
- 96) Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, Cammà C, Giunta M, Magalotti D, Cursaro C, Calabrese C, Arienti V, Rossi C, Di Febo G, Zoli M, Craxi A, Gasbarrini G, Bernardi M. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut.* 2001; 48(6): 843-8.
- 97) Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y. Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52(64): 1154-8.
- 98) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology.*

1999; 29(4): 1124-30.

- 99) Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S. Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol.* 2000; 10(4): 234-40.
- 100) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2429-41.
- 101) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat.* 2004; 11(2): 148-56.
- 102) Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, Redaelli A, Chiesa A, Silini EM, Almasio PL, Maisonneuve P. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(5): 1147-58.
- 103) Fartoux L, Degos F, Trépo C, Gorla O, Calès P, Tran A, Buffet C, Poynard T, Capron D, Raabe JJ, Roulot D, Naveau S, Grange JD, Poupon RE, Poupon R, Serfaty L. Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(4): 502-7.
- 104) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2007; 79(8): 1095-102.
- 105) Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis.* 2002; 20(3-4): 284-8.
- 106) Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H. Interferon-induced sudden hearing loss. *Audiology.* 1995; 34(2): 98-102.
- 107) Del Monte P, Bernasconi D, De Conca V, Randazzo M, Meozzi M, Badaracco B, Mesiti S, Marugo M. Endocrine evaluation in patients treated with interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Horm Res.* 1995; 44(3): 105-9.
- 108) Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(1): 157-64.
- 109) Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, Soler A,

- Ardevol M, García F, Galeras JA, Planas R, Solà R. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(3): 257-65.
- 110) Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP; The Hepatitis C Intervention Therapy Group. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000; 32(3): 647-53.
 - 111) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9286): 958-65.
 - 112) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 975-82.
 - 113) Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernández C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, Pérez-Gómez R, Cabrera-Valdespino A. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. *Ann Hepatol.* 2003; 2(3): 135-9.
 - 114) Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamed A, Alashgar H, Al-Ahdal MN, Mayet I, Khan MQ, Kessie G. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver Int.* 2004; 24(6): 568-74.
 - 115) Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebucci C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2004; 41(3): 474-81.
 - 116) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140(5): 346-55
 - 117) Hasan F, Al-Khaldi J, Asker H, Al-Ajmi M, Owayed S, Varghese R, Siddique I, Al-Nakib B. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2004; 9(4): 499-503.
 - 118) Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS,

- Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004; 126(4): 1015-23; discussion 947.
- 119) Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004; 127(6): 1724-32.
 - 120) Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(4): 719-26.
 - 121) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Bräu N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(11): 2453-62.
 - 122) Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, Saleh WA, Ismail A, Aziz AA, Madwar MA. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005; 54(6): 858-66.
 - 123) Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, Chang WY, Chang TT, Hsieh TY, Liu CJ, Chen DS. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat*. 2005; 12(3): 283-91.
 - 124) Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tamé MR, Montagnani M, Muratori R, Giovanelli S, Feletti V, Bacchi Reggiani ML, Roda E, Mazzella G. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study. *J Viral Hepat*. 2005; 12(5): 536-42.
 - 125) Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005; 352(25): 2609-17.
 - 126) von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and

- ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 129(2): 522-7.
- 127) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005; 43(2): 250-7.
 - 128) Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, Alric L, Castera L, Bernard PH, Henquell C, Lafeuille H, Ughetto S, Darcha C, Chevallier M, Martineau N, Dubost S, Randl K, Dhumeaux D, Bommelaer G, Bonny C; French multicenter study group. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *J Viral Hepat*. 2006; 13(12): 811-20.
 - 129) Berg C, Goncalves FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, Jensen DM, Graham P, Cooksley G. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2006; 13(7): 435-40.
 - 130) Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006; 130(4): 1086-97.
 - 131) Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M; Pegasys Brazilian Study Group. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs. 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat*. 2006; 13(8): 552-9.
 - 132) Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, Bourlière M, Renou C, Tran A, Melin P, Hézode C, Chevalier M, Bouvier-Alias M, Chevaliez S, Montestruc F, Lonjon-Domanec I, Pawlotsky JM. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006; 131(4): 1040-8.
 - 133) Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, Marengo G, Garbagnoli P, Andreoni M, Cariti G, Calleri G, Sartori M, Cusumano S, Grasso A, Rizzi R, Gallo M, Basso M, Anselmo M, Percario G, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G. A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(7): 1079-86.

- 134) Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R, Datz C, Stauber R, Steindl-Munda P, Kessler HH, Klingler A, Gangl A; Austrian Hepatitis Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.* 2006; 44(2): 275-82.
- 135) Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Müllhaupt B, Rammert C, Gonvers JJ, Oneta C, Cribiez D, Rossi L, Borovicka J, Meyenberger C, Arn M, Renner EL; Swiss Association for the Study of the Liver (SASL). Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. *J Viral Hepat.* 2006; 13(7): 457-65.
- 136) Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol.* 2006; 17(2): 94-8.
- 137) Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. *Liver Int.* 2006; 26(1): 73-81.
- 138) Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianiara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006; 44(1): 97-103.
- 139) Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, Wakil A, Phillips J, Bzowej N, Leung J, Mirro K, Poordad F, Moore DH, Gish RG. Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2007; 27(8): 1111-8.
- 140) Diago M, Crespo J, Oliveira A, Pérez R, Bárcena R, Sánchez-Tapias JM, Muñoz-Sánchez M, Romero-Gómez M. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(8): 1131-8.
- 141) Diago M, Oliveira A, Solá R, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Pérez R, Salmerón J, Enríquez J, Planas R, Gavilán JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benítez A, Sánchez-Galdón S, Dalmau B, Eraña L, Montoro M, Portu J, Garijo JM, Barniol R, Domínguez A, Rota R, Olcoz JL, Antón M, Pamplona X, Casanovas T, Jiménez E, Huarte M, Díaz F, Sánchez-Ruano J, Orive M, Muñoz-Sánchez M, Roset M. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(8): 899-906.
- 142) Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K,

- Moustafa A, Hakem SA, Ibrahim A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007; 46(6): 1732-40.
- 143) Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(5): 645-52.
 - 144) Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, Purdy S, Garg V, Bengtsson L, McNair L, Alam J. Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007; 47(4): 476-83.
 - 145) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*. 2007; 46(6): 1688-94.
 - 146) Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007; 46(2): 371-9.
 - 147) Sjogren MH, Sjogren R Jr, Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, Reddy KR, Bonkovsky H, Huntley B, Faris-Young S. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(6): 1540-7.
 - 148) Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007; 56(4): 553-9.
 - 149) Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, Tarquini P, Vecchia RD, Ponti L, Pilleri G, Barlattani A, Grieco A, Soccorsi F, Guarascio P, Demelia L, Sorbello O, Rossi Z, Forlini G, Zaru S, Bandiera F; SMIEC II Investigators. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20(7): 680-7.
 - 150) Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschênes M, Sherman M, Bailey R, Witt-Sullivan H, Balshaw R, Krajden M; Canadian PEGASYS Study Group. Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(1): 43-50.
 - 151) Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A,

- Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008; 47(6): 1837-45.
- 152) Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S. The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response. *J Viral Hepat*. 2008; 15(4): 300-4.
- 153) Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, Del Poggio P, Fornaciari G, Ceriani R, Ramella G, Corradi C, Rossini A, Bruno S; Gruppo Epatologico Lombardo. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir Ther*. 2008; 13(5): 663-73.
- 154) Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res*. 2008; 28(10): 623-9.
- 155) Sood A, Midha V, Hissar S, Kumar M, Suneetha PV, Bansal M, Sood N, Sakhuja P, Sarin SK. Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3: an Indian experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(2): 203-7.
- 156) Tang KH, Herrmann E, Pachiadakis I, Paulon E, Tatman N, Zeuzem S, Naoumov NV. Clinical trial: individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(9): 810-9.
- 157) von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S. Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection. *Hepatology*. 2008; 48(5): 1404-11.
- 158) Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2008; 47(6): 1884-93.
- 159) Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, Flisiak R, Rehak V, Grigorescu M, Kaita K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; 48(2): 407-17.
- 160) Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzione M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P. Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral*

Hepat. 2009; 16(1): 28-35.

- 161) Bressler B, Wang K, Grippo JF, Heathcote EJ. Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alpha-2a (40KD) (PEGASYS). *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67(3): 280-7.
- 162) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009; 360(18): 1839-50.
- 163) Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(1): 70-5.
- 164) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(8): 528-40.
- 165) Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(3): 366-71.
- 166) Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, Mulkay JP, Lasser L, Brenard R, Horsmans Y, Michielsen P, Laureys A, Nevens F. Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30(4): 352-63.
- 167) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009; 361(6): 580-93.
- 168) Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, Rawlinson W, Desmond PV, Marks PS, Yoshihara M, Rizkalla B, Depamphilis JK, Dore GJ; Chariot Study Group. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2009; 50(4): 1045-55.
- 169) Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic

hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*. 2009; 136(3): 856-62.

- 170) Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, Bonkovsky HL, Bengtsson L, Chandorkar G, Harding M, McNair L, Aalyson M, Alam J, Kauffman R, Gharakhanian S, McHutchison JG; MERimepodib TRiple cOmbination Study Group. Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders. *Hepatology*. 2009; 50(6): 1719-26.
- 171) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T. Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response. *Liver Int*. 2009; 29(1): 120-5.
- 172) Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138(1): 116-22.
- 173) Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA. Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(1): 66-71.e1.
- 174) Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, Hamdy L. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance. *Liver Int*. 2010; 30(3): 447-54.
- 175) Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F; Club Epatologi Ospedalieri (CLEO) Group. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 21.
- 176) Méndez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Morán S, Juárez JA, Chung RT, Dehesa-Violante M. A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(9): 2629-35.
- 177) Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010; 138(1): 108-15.
- 178) 南 達也, 岸川孝弘, 佐藤雅哉, 建石良介, 吉田晴彦, 小池和彦. C 型慢性肝炎に対す

るペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率および重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー. 肝臓. 2011; 52(Suppl 1): A157.

- 179) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1521-31.
- 180) Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, Wong BC, Fung J, Yuen JC, Lai CL. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther*. 2007; 12(8): 1295-303.
- 181) Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, Tzourmakliotis D, Manesis E, Hadziyannis SJ. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005; 42(1): 121-9.
- 182) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Comparison of interferon and lamivudine treatment in Japanese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 2007; 79(9): 1286-92.
- 183) Shamliyan TA, MacDonald R, Shaukat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL, Wilt TJ. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 2009; 150(2): 111-24.
- 184) Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(17): 1655-60.
- 185) Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med*. 2008; 215(1): 33-42.
- 186) Loubière S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003; 19(4): 632-45.
- 187) Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med*. 2001; 111(8): 614-21.
- 188) 石塚正敏. C型肝炎スクリーニング事業の保健経済的評価. 日本公衆衛生雑誌. 1999; 46(6): 447-65.
- 189) Jusot JF, Colin C. Cost-effectiveness analysis of strategies for hepatitis C screening in French

- blood recipients. *Eur J Public Health*. 2001; 11(4): 373-9.
- 190) Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(1): 91-7.
 - 191) Leal P, Stein K, Rosenberg W. What is the cost utility of screening for hepatitis C virus (HCV) in intravenous drug users? *J Med Screen*. 1999; 6(3): 124-31.
 - 192) Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJ, De Wit GA, Schalm SW, de Man RA, Richardus JH. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 522-30.
 - 193) Kang JY, Lee TP, Yap I, Lun KC. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992; 7(5): 463-8.
 - 194) Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, Jackson S, Ryder S, Price A, Stein K. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2007; 11(34): 1-206.
 - 195) Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(1):75-84.
 - 196) Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat*. 2008; 15(4): 293-9.
 - 197) Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S, Aoyagi Y, Akazawa K. The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19(9): 733-9.
 - 198) Hayashida K, Nagasue I, Fukuda T, Gunji A. The natural history model of hepatitis C virus infection and the economic evaluation of alpha interferon treatment. *J Epidemiol*. 2002; 12(1): 22-32.
 - 199) Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, Okita K, Tamesa T, Oka M, Torimura T, Sata M, Takahashi S, Chayama K, Inoue Y. Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Methods Inf Med*. 2008; 47(6): 529-40.
 - 200) Zauber AG, Vogelaar IL, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008; 149(9): 659-69.
 - 201) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ; Breast Cancer Working Group of the Cancer

- Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Effects of Mammography Screening Under Different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10): 738-47.
- 202) Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9552): 2053-60.
- 203) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(12): 869-73, W154.
- 204) Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(12): 874-6.
- 205) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection: A Brief Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Pub. No. 05-0552-B. February 2004.
- 206) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection: Recommendation Statement. AHRQ Pub. No. 05-0552-A. 3 February 2004.
- 207) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004; 140(6): 462-4.
- 208) Chou R, Clark EC, Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004; 140(6): 465-79.
- 209) Hill L, Henry B, Schweikert S; Prevention Practice Committee, American College of Preventive Medicine. Screening for chronic hepatitis C: American College of Preventive Medicine practice policy statement. *Am J Prev Med.* 2005; 28(3): 327-30.
- 210) NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements. 2002 Jun 10-12; 19(3): 1-46.
- 211) VA National Clinical Public Health Programs. Hepatitis C Topics: Hepatitis C Testing and Prevention Counseling Guidelines for VA Health Care Practitioners.
(<http://www.hepatitis.va.gov/vahep?page=prtop05-gd-01&pf=doc-pf&pp=pf>)
- 212) CDC(Centers for Disease Control and Prevention). National Hepatitis C Prevention Strategy. 2001.
- 213) WHO/Europe Health Evidence Network (HEN) synthesis report. What is the evidence for the effectiveness of interventions to reduce hepatitis C infection and the associated morbidity? 2005.
- 214) Yoo KY. Cancer control activities in the Republic of Korea. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38(5):

327-33.

215) Evidence Report /Technology Assessment, Number 60. Management of Chronic Hepatitis C. AHRQ Pub. No. 02-E030. July 2002.

216) National Cancer Institute. Liver (Hepatocellular) Cancer Screening (PDQ®). Health Professional Version.

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/hepatocellular/healthprofessional/allpages/print>)

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート外部評価者

以下の方々には、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポートの評価に外部委員としてご協力いただきました。貴重なご意見をいただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

池田健次	虎の門病院 肝臓内科 部長
小野寺博義	宮城県立がんセンター 消化器科 科長
正木尚彦	独立行政法人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

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成関係者名簿

「肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート」は、平成 22 年度がん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」班(主任研究者 垣添忠生)の中の濱島小班により作成された。小班構成は以下のとおりである。

濱島ちさと (保健・医療の技術評価)

独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部 室長

祖父江友孝 (疫学: がん)

独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報・統計部 部長

佐川元保 (呼吸器外科)

金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

中山富雄 (疫学: 肺がん検診)

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター がん予防情報センター

疫学予防課 課長

池田 敏 (消化器内科学: 肝炎・肝がん検診)

岡山大学大学院 保健学研究科 教授

本荘 哲 (疫学・一般小児科学)

独立行政法人国立病院機構 福岡病院 小児科 医長

新保卓郎 (臨床疫学)

独立行政法人国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター 医療情報解析研究部

部長

齋藤 博 (消化器内科: 大腸がん検診)

独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部 部長

建石良介 (消化器内科: 肝臓)

東京大学医学部附属病院 消化器内科

斎藤貴史 (消化器内科: 肝臓)

山形大学医学部附属病院 第二内科 消化器内科 准教授

福島若葉 (疫学)

大阪市立大学大学院 医学研究科公衆衛生学 講師

片山貴文 (保健・医療の技術評価)

兵庫県立大学 看護学部 統計・情報系 教授

田中政宏 (疫学: 感染症)

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター 調査部調査課 課長

佐々木清寿 (消化器内科)

聖路加国際病院附属クリニック・予防医療センター

柳瀬幹雄 (消化器内科: 肝臓)

独立行政法人国立国際医療研究センター病院 消化器内科 医長

徳原 真 (消化器外科: 肝胆膵)

独立行政法人国立国際医療研究センター病院 外科 医員

吉見逸郎 (公衆衛生)

東京都福祉保健局 多摩府中保健所

阿部弘一 (消化器内科: 肝臓)

岩手医科大学医学部 内科学講座 消化器・肝臓内科分野 非常勤講師

宮坂昭生 (消化器内科: 肝臓)

岩手医科大学医学部 内科学講座 消化器・肝臓内科分野 助教

熊谷一郎 (消化器内科: 肝臓)

岩手医科大学医学部 内科学講座 消化器・肝臓内科分野 研究員

*()内は主たる専門分野

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポートレビュー委員会の以下の委員は、証拠として採用した下記の文献の著者である。

建石良介 東京大学医学部附属病院 消化器内科

- 178) 南 達也, 岸川孝弘, 佐藤雅哉, 建石良介, 吉田晴彦, 小池和彦. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率および重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー. 肝臓. 2011; 52(Suppl 1): A157.

エビデンスレポート作成のための研究費

本エビデンスレポートの発行は、平成 22 年度がん研究開発費「がん検診の評価とあり方に関する研究」(主任研究者 垣添忠生)に基づく。

研究メンバーの利益相反

本エビデンスレポートの作成にかかわるその他のメンバーは、特定の企業からの研究費などの支援を受けていない。

謝辞

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成にご協力いただいた方々

以下の方々には、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポートの装丁(デザイン・織物)・校正を担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

脇坂ふじ子	表紙	織物
宮下千代	表紙	デザイン
原田英子	校正	

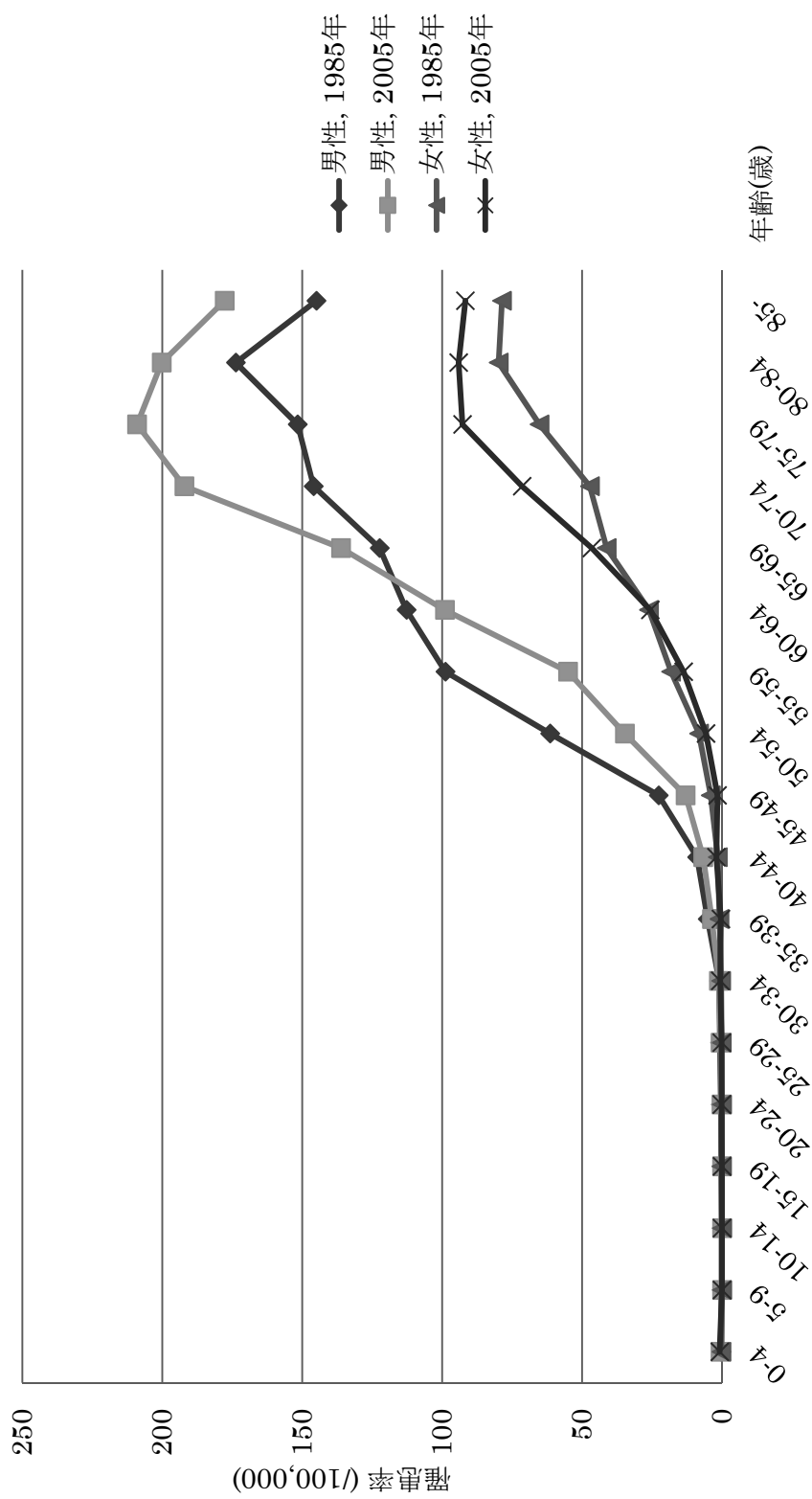
以下の方々には、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成のためにご助言いただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

岸川孝弘	東京大学医学部附属病院	消化器内科
佐藤雅哉	東京大学医学部附属病院	消化器内科
南 達也	東京大学医学部附属病院	消化器内科

以下の方々には、肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成にかかわる関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

浅井淳子	独立行政法人国立がん研究センター	がん予防・検診研究センター検診研究部
松島佳乃子	独立行政法人国立がん研究センター	がん予防・検診研究センター検診研究部
杉山裕美	独立行政法人国立がん研究センター	がん予防・検診研究センター検診研究部
佐藤 葵	独立行政法人国立がん研究センター	がん予防・検診研究センター検診研究部

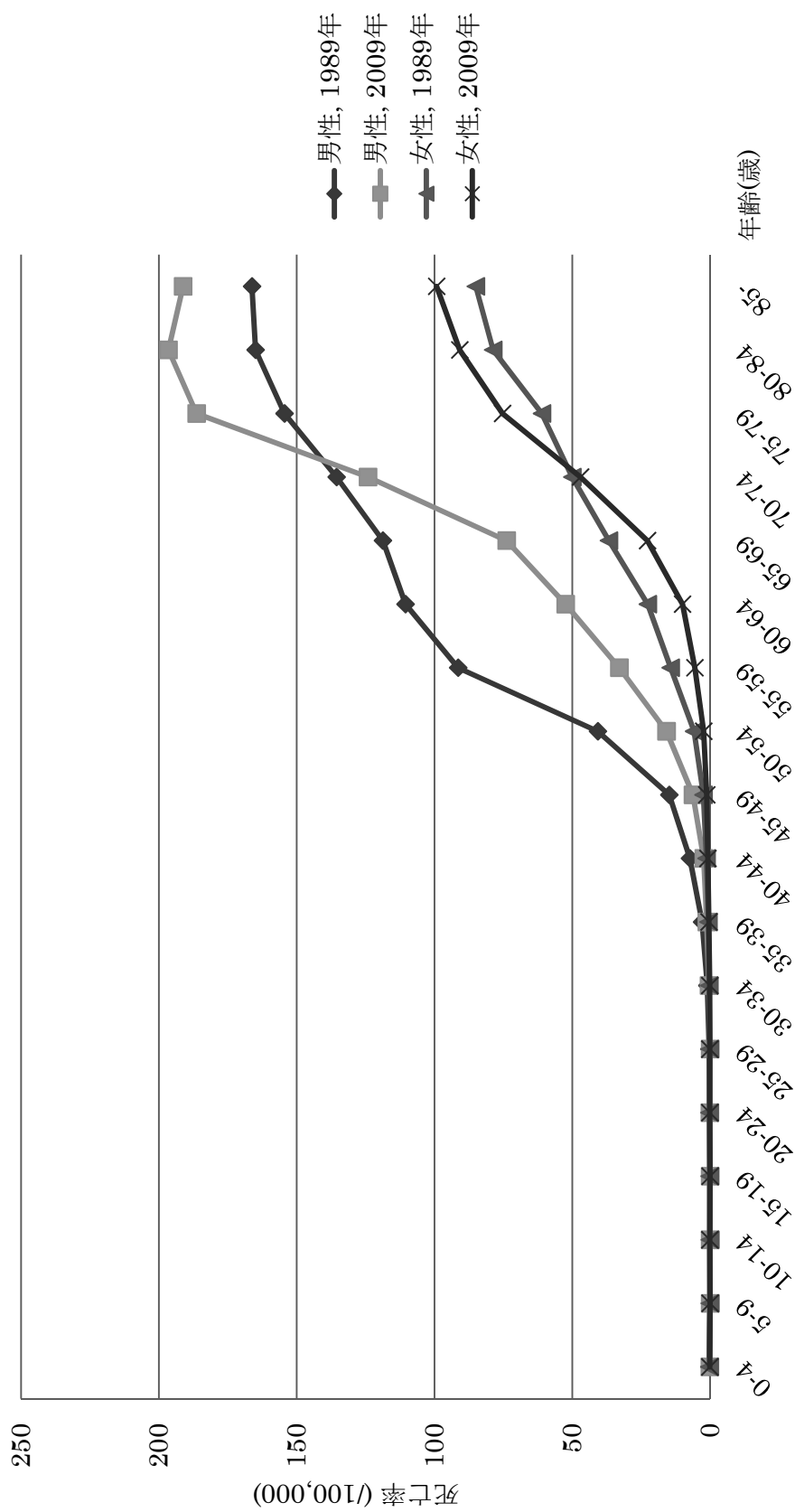
図1 わが国における肝がん年齢階級別罹患率の年次推移



データソース：

国立がん研究センターがん対策情報センター <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (2010.12.28.アクセス)

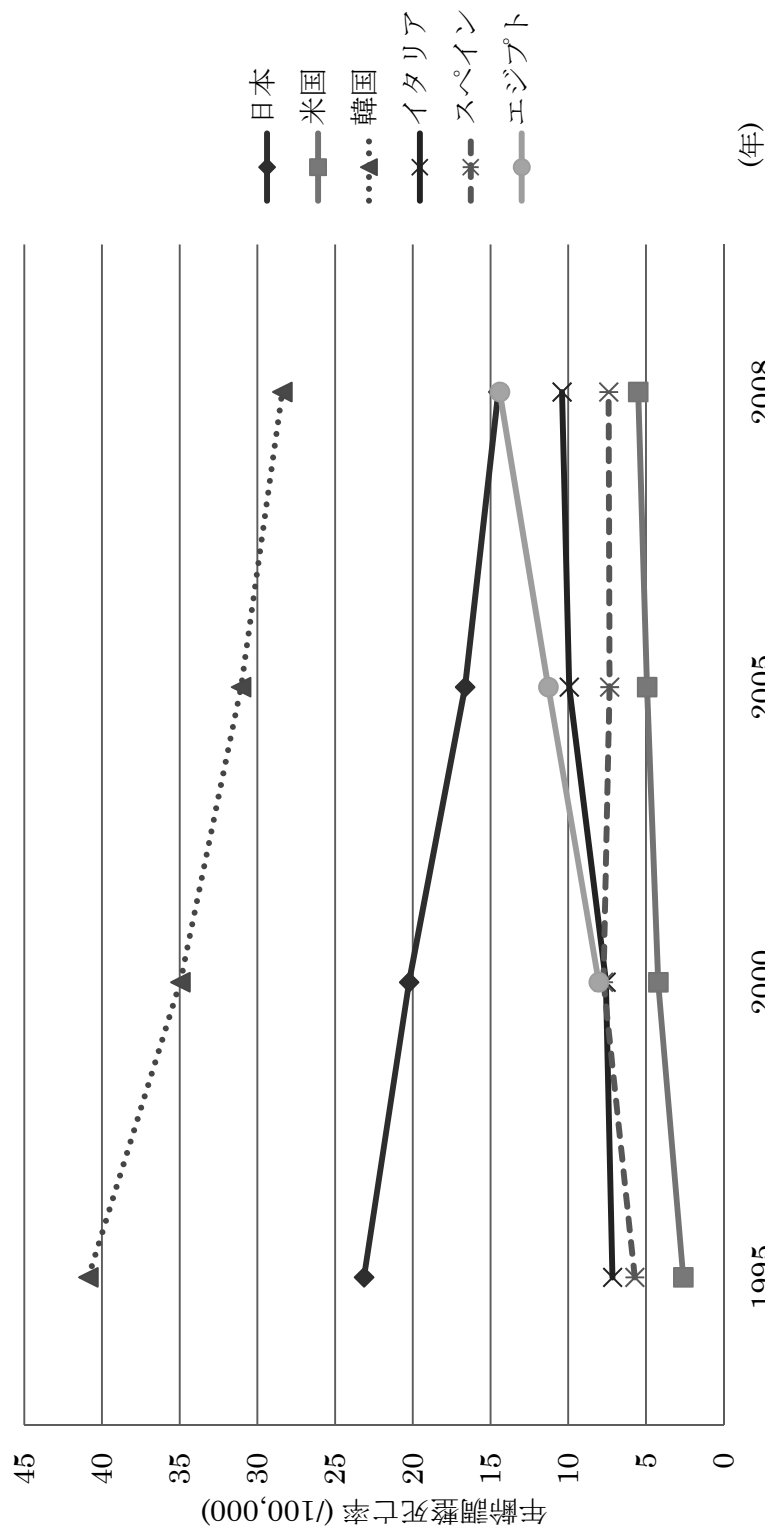
図2 わが国における肝がん年齢階級別死亡率の年次推移



データソース：

国立がん研究センターがん対策情報センター <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (2010.12.28.アクセス)

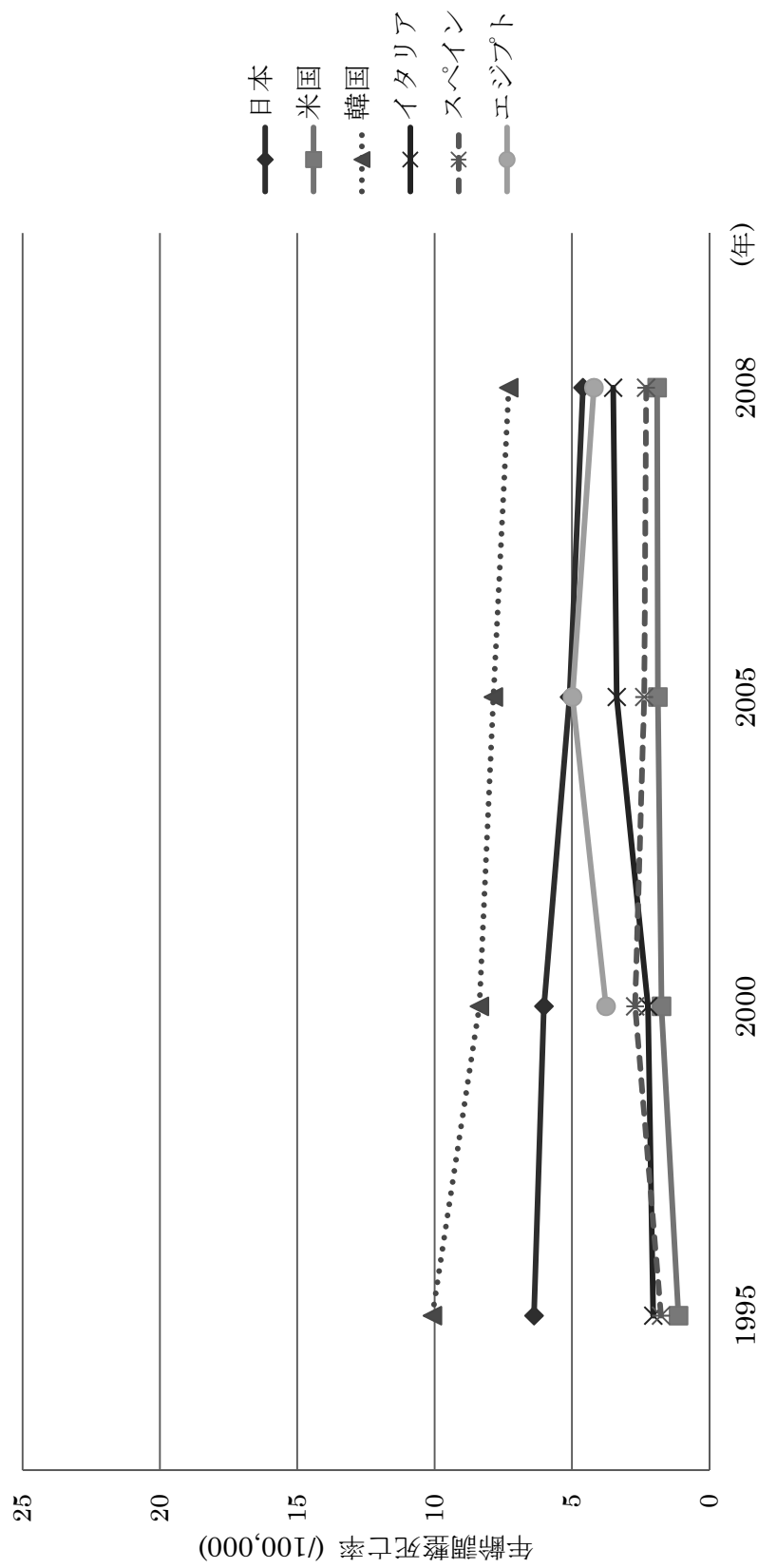
図3 肝がん年齢調整死亡率の国際比較(男性)



データソース：

1995～2005 年の死亡率は、WHO Cancer Mortality Database (<http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>)。ただし、イタリアについては 2005 年の値が掲載されていなかったため、2006 年の値を使用。2008 年の死亡率は、GLOBOCAN 2008 (<http://globocan.iarc.fr/>)。(2010.12.28.アクセス)

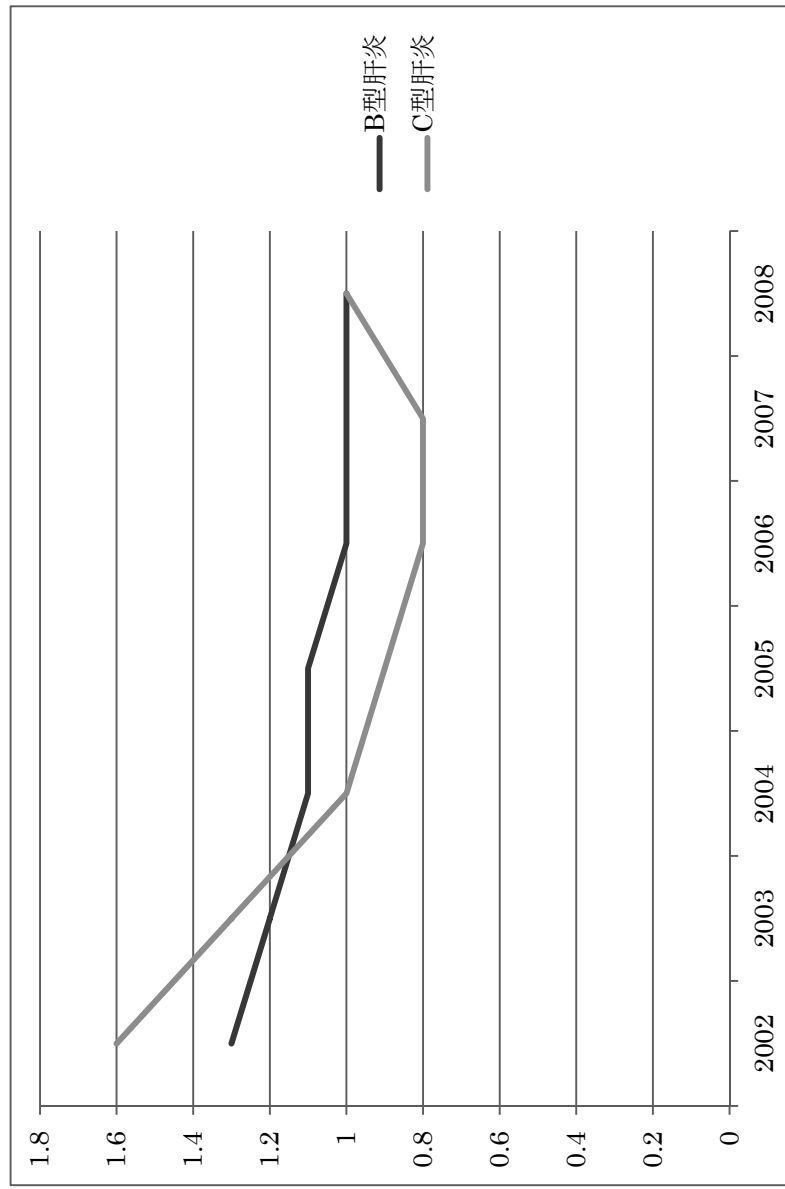
図4 肝がん年齢調整死亡率の国際比較(女性)



データソース：

1995～2005年の死亡率は、WHO Cancer Mortality Database (<http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>)。ただし、イタリアについては2005年の値が掲載されていなかったため、2006年の値を使用。2008年の死亡率は、GLOBOCAN 2008 (<http://globocan.iarc.fr/>)。(2010.12.28.アクセス)

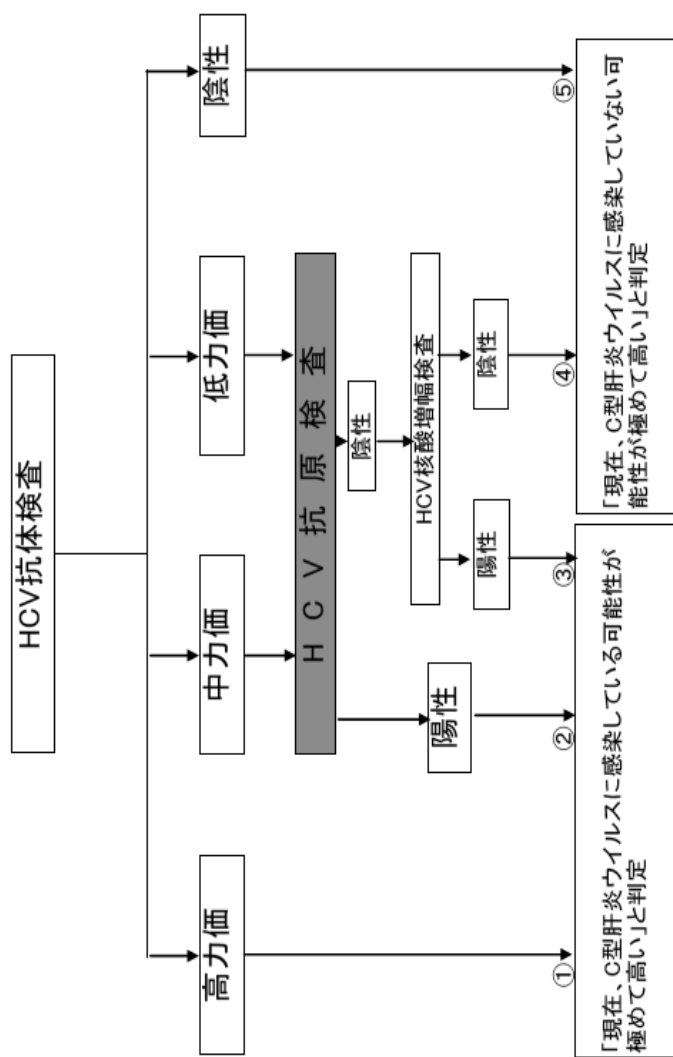
図5 B型およびC型肝炎ウイルス感染者率の推移



平成 14～19 年度 地域保健・老人保健事業報告
 平成 20 年度 地域保健・健康増進事業報告

図6 肝炎ウイルス検診のフローチャート

① C型肝炎ウイルス検査



② B型肝炎ウイルス検査

H B s 抗原検査 → 陽性又は陰性

図7 肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート作成過程

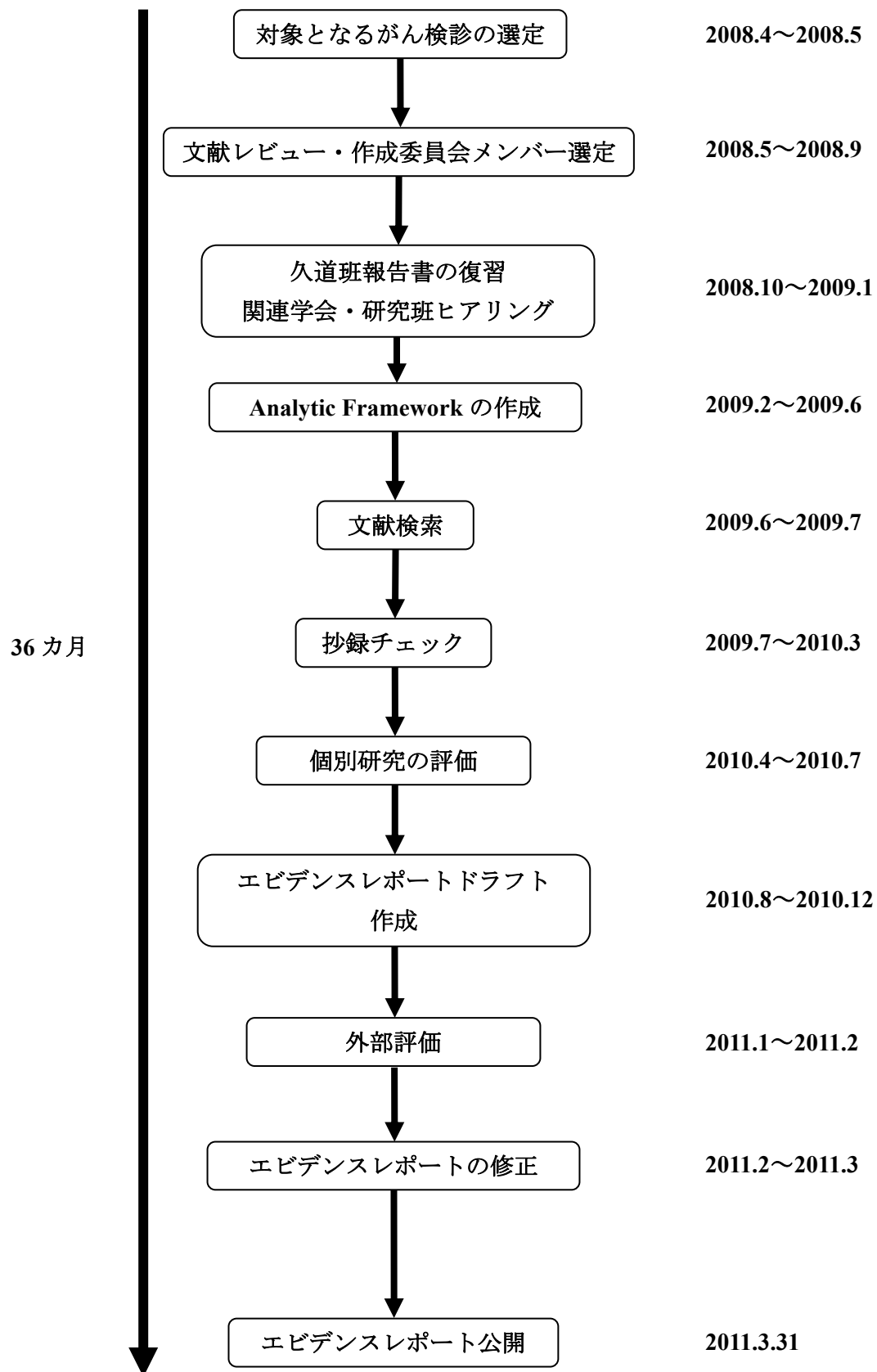
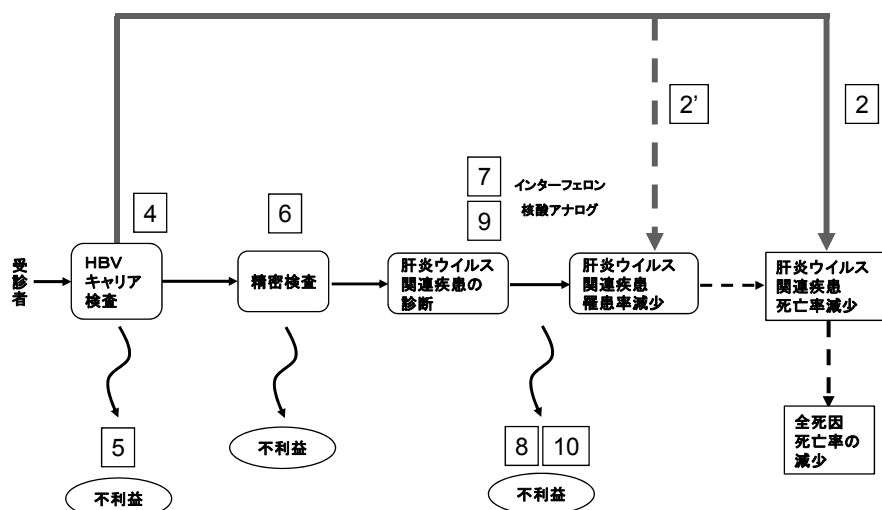
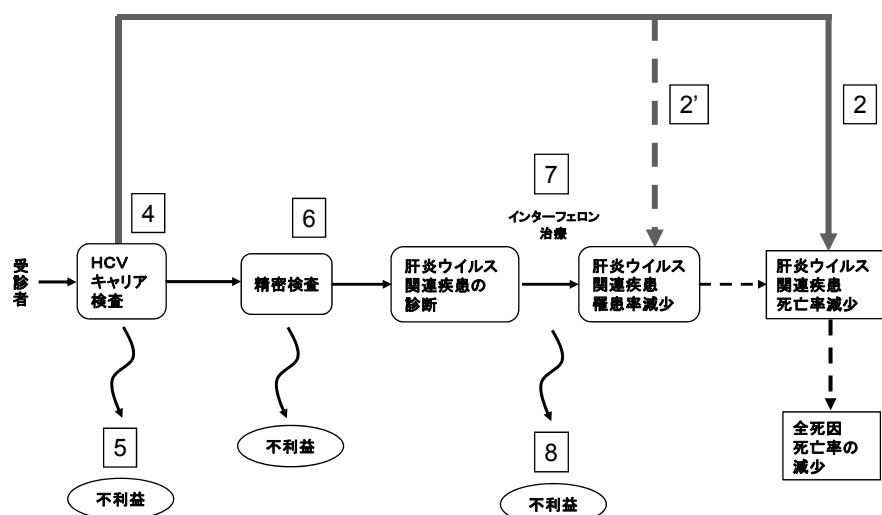


図 8 肝炎ウイルス・肝がん検診の Analytic Framework と対応する Clinical Questions

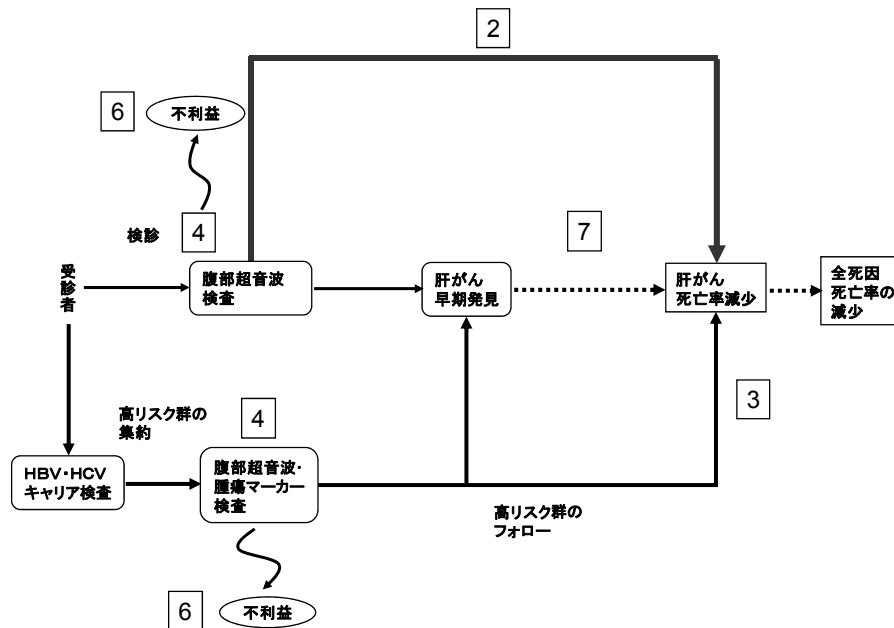
Analytic Framework: B型肝炎ウイルススクリーニング



Analytic Framework: C型肝炎ウイルススクリーニング



Analytic Framework: 超音波検査



CQ1. 肝炎ウイルス感染から肝がん発生に至る自然史

- 1) B型肝炎
- 2) C型肝炎

CQ2. 無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

- 1) B型肝炎ウイルススクリーニング
- 2) C型肝炎ウイルススクリーニング
- 3) 超音波検査

CQ3. 肝炎ウイルス関連疾患のハイリスク者を対象とした超音波検診により、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

CQ4. 肝炎ウイルス・肝がん検診の精度

- 1) B型肝炎ウイルススクリーニング
- 2) C型肝炎ウイルススクリーニング
- 3) 超音波検査

CQ5. スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか

- 1) 肝炎ウイルス・キャリア検査(B型肝炎・C型肝炎)
- 2) 超音波検査

CQ6. 肝炎ウイルス検診(B型肝炎ウイルススクリーニング・C型肝炎ウイルススクリーニング)の精密検査として行われている針生検はどのような不利益をもたらすか

CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

1) B 型肝炎

2) C 型肝炎

CQ8. 肝炎ウイルス・キャリアを対象としたインターフェロン治療はどのような不利益をもたらすか

CQ9. B 型肝炎ウイルス・キャリアを対象として、核酸アナログ治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

CQ10. B 型肝炎ウイルス・キャリアを対象とした核酸アナログ治療はどのような不利益をもたらすか

表1 B型肝炎ウイルス検診実績

実施年度	受診者(人)			HBs抗原検査において「陽性」と判定された者(人)			感染者率(%)		
	40歳検診	40歳検診以外の対象者への検診	計	40歳検診	40歳検診以外の対象者への検診	計	40歳検診	40歳検診以外の対象者への検診	全体
平成20年度	60,783	599,797	660,580	416	6,059	6,475	0.7	1.0	1.0
平成19年度	130,078	898,561	1,028,639	972	9,416	10,388	0.7	1.0	1.0
実施年度	節目検診	節目外検診	計	節目検診	節目外検診	計	節目検診	節目外検診	全体
平成18年度	1,145,291	604,301	1,749,592	11,742	6,407	18,149	1.0	1.1	1.0
平成17年度	1,205,423	341,400	1,546,823	12,735	4,395	17,130	1.1	1.3	1.1
平成16年度	1,279,704	356,230	1,635,934	13,950	4,804	18,754	1.1	1.3	1.1
平成15年度	1,382,663	466,462	1,849,125	15,842	6,678	22,520	1.1	1.4	1.2
平成14年度	1,291,195	631,918	1,923,113	15,239	9,191	24,430	1.2	1.5	1.3

表2 C型肝炎ウイルス検診実績

実施年度	受診者(人)			HCV抗体検査において 「陽性」と判定された者(人)			感染者率(%)		
	40歳検診	40歳検診以外の 対象者への検診	計	40歳検診	40歳検診以外の 対象者への検診	計	40歳検診	40歳検診以外の 対象者への検診	全体
平成20年度	61,077	596,860	657,937	195	6,061	6,256	0.3	1.0	1.0
平成19年度	129,246	895,125	1,024,371	353	8,059	8,412	0.3	0.9	0.8
実施年度	節目検診	節目外検診	計	節目検診	節目外検診	計	節目検診	節目外検診	全体
平成18年度	1,138,005	596,190	1,734,195	7,453	6,806	14,259	0.7	1.1	0.8
平成17年度	1,196,457	331,356	1,527,813	8,909	5,067	13,976	0.7	1.5	0.9
平成16年度	1,271,320	347,431	1,618,751	10,385	6,446	16,831	0.8	1.9	1.0
平成15年度	1,375,583	454,687	1,830,270	13,324	10,167	23,491	1.0	2.2	1.3
平成14年度	1,298,746	624,734	1,923,480	14,672	16,721	31,393	1.1	2.7	1.6

平成20年度 地域保健・健康増進事業報告
平成14~19年度 地域保健・老人保健事業報告

表3 英文文獻檢索式(MEDLINE 檢索期間：1985/01/01～)

サイト	CQ	AF	方法	検索日	検索式	検索総数	CQ合致採用	CQ追加採用	CQ採用総数	他のCQにおける採用
	1					0	0	1	HBV 3 HCV 2 HBV&HCV 2	0
PubMedA	2	HCV-2	HCV スクリーニング*	2009/6/17	((hepatitis c[MeSH Terms] OR "hepatitis c"[All Fields] OR "hepacivirus"[MeSH Terms] OR "hepacivirus"[All Fields] AND "diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] AND ("carcinoma, hepatocellular carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] AND "hepatocellular"[All Fields] OR "hepatocellular carcinoma"[All Fields] OR "hepatocellular"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	1,894	0		HBV 0 HCV 0	CQ1:5 CQ3:1 CQ4:2 CQ7:4 CQ7&8:1
PubMed 肝炎b	2	HBV-2 HCV-2	HBV スクリーニング* HCV スクリーニング*	2010/2/26	"mass screening"[MeSH Terms] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] AND "liver neoplasms"[MeSH Terms] AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	5	0	0	0	0
PubMed 肝炎a	2	US-2	超音波	2010/2/26	((("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] AND "carcinoma, hepatocellular carcinoma"[All Fields] AND "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT])))	75	0		超音波 0	0
PubMed 肝炎a	3	US-2	超音波	2010/2/26	((("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] AND "carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT])))	75	1	1	超音波 5	CQ4:1 CQ7:1
PubMed HB抗原精度	4	HBV-4	B型肝炎	2010/1/6	("1985/1/1"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND ((hepatitis[MeSH Terms] OR "hepatiti"[All Fields] AND Hbs[All Fields] AND "antigen"[MeSH Terms] OR "antigen"[All Fields] OR "antigen"[All Fields] AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields])	109	4	0	HBV 5	0
PubMed HC抗体精度	4	HCV-4	C型肝炎	2010/1/6	("1985/1/1"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND (((hepatitis[MeSH Terms] AND HCV[All Fields] AND "immunoglobulin"[MeSH Terms] OR "antibodies"[MeSH Terms] AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	353	1	0	HBV&HCV 1	0
PubMed 肝炎c	4	US-2	超音波	2010/2/26	"ultrasonography"[MeSH Terms] AND ("mass screening"[MeSH Terms] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] AND "liver neoplasms"[MeSH Terms] AND "cancer"[All Fields]) OR "liver cancer"[All Fields] AND "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] AND "sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	139	0	0	超音波 3	0
PubMed 肝炎d	4	US-2	超音波	2010/2/26	((("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] AND "liver neoplasms"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] OR "liver neoplasms"[All Fields] OR "liver"[All Fields] AND "cancer"[All Fields] OR "liver cancer"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "effect"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	25	0	0	0	0
	5	US-6	超音波	2010/12/28	"ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonic"[All Fields] OR "ultrasonic"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields] AND go[All Fields] AND ("dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[All Fields])	11	0	1	1	0
PubMed 針生検 adverse effect	6	HBV-6 HCV-6	B型肝炎 C型肝炎	2010/1/6	("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND ((liver[MeSH Terms] OR liver[All Fields] AND "biopsy, needle/adverse effects"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT "review literature as topic"[MeSH Terms])	295	12	0	12	0
PubMedB	7	HBV-7 HCV-7	B型肝炎 C型肝炎	2009/9/14	"interferons"[MeSH Terms] AND "hepatitis"[MeSH Terms] AND "liver neoplasms"[MeSH Terms] AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("1985"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	322	15	1	HBV 3 HCV 19 HBV&HCV 2	CQ1:1 CQ9:1
PubMedC	8	HBV-9 HCV-8	B型肝炎 C型肝炎	2009/10/28	((("interferons"[MeSH Terms] OR "interferon"[All Fields] OR "interferon"[All Fields] AND "hepatitis"[MeSH Terms] OR "hepatiti"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "effect"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("1985"[PDAT] - "2009/10/28"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	341	5	1	7	0
	8	HBV-9 HCV-8	B型肝炎 C型肝炎		((("interferons"[majr] AND ("Hepatitis C, Chronic"[majr] AND "randomized controlled trial"[pt]) AND (pegylated[tiab] OR peg[tiab] OR "peginterferon"[tiab] OR "pegasys"[tiab] OR "peginteron"[tiab]) AND (English[lang] OR Japanese[lang])	212	68	0	68	0
PubMed lamivudine	9/10	HBV-8	B型肝炎	2009/12/7	("1985/01/01"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND ("hepatitis b"[MeSH Terms] AND "lamivudine"[MeSH Terms] AND "carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT "review literature as topic"[MeSH Terms])	66	4	0		0
PubMed entecavir	9/10	HBV-8	B型肝炎	2009/12/7	("1985/01/01"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND ("hepatitis b"[MeSH Terms] AND "entecavir"[Substance Name] OR "entecavir"[All Fields] AND "carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT "review literature as topic"[MeSH Terms])	12	1	0	CQ9:2 CQ9&10:3	0
PubMed adefovir	9/10	HBV-8	B型肝炎	2009/12/7	("1985/01/01"[PDAT] - "2009"[PDAT]) AND ("hepatitis b"[MeSH Terms] AND "adefovir"[Substance Name] OR "adefovir"[All Fields] AND "carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) NOT "review literature as topic"[MeSH Terms])	26	0	0		0
総数					129	3,960	111	5	138	17

表4 和文文献検索式
(J Dream II・医学中央雑誌・日本消化器集団検診学会雑誌)

サイト	検索日	キーワード	検索式	検索総数	CQ採用総数
J Dream II	2010/2/12	肝炎+超音波 +がん検診	[キーワード]肝臓 AND 超音波 AND がん検診 AND [発行年/公開年]From: 1985 AND [言語]日本語 OR 英語	106	CQ3:1
医学中央雑誌	2010/2/12	肝炎+超音波 +がん検診	(肝臓/TH or 肝臓/AL) and (超音波/TH or 超音波/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) AND (DT=1985:2010)	322	CQ4:1
医学中央雑誌	2010/12/28	超音波 ゲル	(超音波/TH or 超音波/AL) and (ゲル/TH or ゲル/AL) and (皮膚炎/TH or 皮膚炎/AL)	5	CQ5:1
日本消化器集団 検診学会雑誌				190	CQ3:1
総数				623	4

表5 Clinical Question別採用文献数

CQ No.	CQ 内容	分類	文献数
1	肝炎ウイルス感染から肝がん発生に至る自然史	B型肝炎	5
1	肝炎ウイルス感染から肝がん発生に至る自然史	C型肝炎	4
2	無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか	HBVスクリーニング	0
2	無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか	HCVスクリーニング	0
2	無症状の健常者に肝炎ウイルス・肝がん検診を行うことにより、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか	超音波検査	0
3	肝炎ウイルス関連疾患のハイリスク者を対象とした超音波検診により、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか	超音波検査	5
4	肝炎ウイルス・肝がん検診の精度	HBVスクリーニング	6
4	肝炎ウイルス・肝がん検診の精度	HCVスクリーニング	1
4	肝炎ウイルス・肝がん検診の精度	超音波検査	3
5	スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか	HBVスクリーニング	0
5	スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか	HCVスクリーニング	0
5	スクリーニング検査はどのような不利益をもたらすか	超音波検査	2
6	肝炎ウイルス検診(HBV・HCVスクリーニング)の精密検査として行われている針生検はどのような不利益をもたらすか	HBV・HCVスクリーニング	12
7	肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか	B型肝炎	5
7	肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか	C型肝炎	21
8	肝炎ウイルス・キャリアを対象としたインターフェロン治療はどのような不利益をもたらすか	B型肝炎・C型肝炎	75
9	B型肝炎ウイルス・キャリアを対象として、核酸アナログ治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか	B型肝炎	6
10	B型肝炎ウイルス・キャリアを対象とした核酸アナログ治療はどのような不利益をもたらすか	B型肝炎	3

表6 高危険群対象の超音波検診の評価

CQ3. 肝炎ウイルス関連疾患のハイリスク者を対象とした超音波検診により、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率は減少するか

No	研究デザイン	著者	発行年	地域	検診方法	対象数	対象患者	対象年齢	対象性別	追跡期間	評価指標	結果
53	RCT	Zhang BH, et al.	2004	中国 上海	US+AFP 6カ月毎	介入群: 9,373人 対照群: 9,443人	HB陽性あるいは慢性肝炎既往	35~59歳	男性割合 介入群: 62.6% 対照群: 63.3%	5年間(最長)	罹患率 死亡率	1.37(95%CI: 0.99-1.89) 0.63(95%CI: 0.41-0.98)
54	コホート	Chen TH, et al.	2002	台湾	US(リスクにより間隔は異なる)	検診受診群: 4,385人 非受診群: 458人	いずれか1項目が該当するもの: HB抗原陽性/HC抗体陽性 AFP異常/肝機能異常/肝がん家族歴	50歳以上割合 検診受診群: 45.0% 非受診群: 43.3%	男性割合 検診受診群: 78.7% 非受診群: 59.8%	7年	死亡率	0.76(95%CI: 0.38-1.52)
55	生存率解析	Bolondi L, et al.	2001	イタリア	US+AFP 6カ月毎	検診群: 61人 (検診対象 313人) 対照群: 104人	検診群: 肝硬変例の検診で発見された肝がん 対照群: 同期間に偶然発見された肝がん	検診対象: 平均56.3歳	検診対象: 男性61.7%	平均56カ月(6~100カ月)	生存率(3年)	検診群: 45% 対照群: 31.7%
56	生存率解析	山崎秀男, 他.	1990	日本 大阪	US+生化学(リスクにより間隔は異なる)	検診群: 45人 (検診対象 878人) 外来群: 454人	検診群: 肝硬変, 慢性肝炎例の検診で発見された肝がん 外来群: 外来発見肝がん	検診対象: 40~70歳が主たる対象(リスクにより対象年齢が異なる)	検診対象: 男性63.2%	2年間	生存率(2年)	検診群: 81.9% 外来群: 31.7%
57	生存率解析	小野寺博義, 他.	2008	日本 仙台	検診群: US+生化学 肝臓外来: US+AFP	検診群: 39人 一般外来: 469人 肝臓外来: 164人	検診群: 無症状者対象 検診群: 一般外来発見肝がん 対照群: 一般外来発見肝がん, 肝臓外来発見肝がん(慢性肝炎, 肝硬変)	検診群: 61.1±8.0歳 一般外来群: 66.8±9.7歳 肝臓外来群: 66.8±7.9歳	男性割合 検診群: 84.6% 一般外来群: 72.5% 肝臓外来群: 61.0%	15年間(最長)	生存率: 5年, 10年, 15年	検診群: 36.2%, 9.1%, 4.6% 一般外来群: 18.2%, 7.3%, 4.4% 肝臓外来群: 38.8%, 9.2%, 4.6%

表7 針生検による合併症

CQ6. 肝炎ウイルス検診(HBV・HCVスクリーニング)の精密検査として行われている
針生検はどのような不利益をもたらすか

No	著者	地域(国)	題名	発行年	対象数(人)	死亡率(%)	疼痛(%)	出血(%)
69	Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, Agha AK, Valji K, Miller FJ, Roberts AC.	アメリカ	Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures.	2005	153	-	18.2	-
70	Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A.	イングランド&ウェールズ	Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London.	1995	1,500	0.33	-	1.7
71	Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G.	イタリア	Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies.	1986	68,276	0.009	-	0.32
72	Myers RP, Fong A, Shaheen AA.	カナダ	Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies.	2008	3,627	0.14	0.51	0.35
73	Vivas S, Palacio MA, Rodríguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F, Rodrigo L.	スペイン	Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases.	1998	378	-	16.6	-
74	Sugano S, Sumino Y, Hatori T, Mizugami H, Kawafune T, Abei T.	日本	Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy.	1991	120	-	-	-
75	Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A.	イタリア	Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site.	1996	753	-	3.5	-
76	Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ.	スイス	Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland.	1993	3,501	0.08	-	0.14
77	van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, Lee AU.	オーストラリア	Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital.	2006	1,398	0.25	-	0.83
78	Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, Charboneau JW, Ludwig J, Batts KP, Zinsmeister AR.	アメリカスペイン	The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy.	1996	836	-	44	-
79	Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Bascone F, Tripi S, Aragona F, Di Gaetano G, Notarbartolo A.	イタリア	Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure?	2001	1,581	0.06	16.3	-
80	Chuah SY, Moody GA, Wicks AC, Mayberry JF.	イギリス	A nationwide survey of liver biopsy--is there a need to increase resources, manpower and training?	1994	364	0.05	-	-

表8 インターフェロン治療の評価(B型肝炎対象)

CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

No	著者	研究デザイン	発行年	地域(国)	対象患者	対象数(研究数)	追跡期間	エンドポイント	結果
81	Cammà C, et al.	系統的総括	2001	-	-	7研究(1,505人、うち122人肝細胞がん)	-	肝細胞がん発症	IFN治療の有無による RD: -6.4%(95%CI: -2.8-10)
82	Sung JJ, et al.	系統的総括	2008	-	-	2,742人(12研究)	-	肝細胞がん発症	RR: 0.66(95%CI: 0.48-0.89)
83	Miyake Y, et al.	系統的総括	2009	-	-	1,303人(2RCTと6非RCT)	-	肝細胞がん発症	IFN治療の有無による RD: -5.0%(95%CI: -9.4-0.5)
84	Lin SM, et al.	無作為化比較対照試験	1999	台湾	慢性肝炎	治療群: 67人 プラセボ群: 34人	1.1-11.5年	肝細胞がん発症	肝細胞がん発症(P=0.043) 治療群: 1人/67人 プラセボ群: 4人/34人
85	International Interferon-α Hepatocellular Carcinoma Study Group.	コホート研究	1998	イタリア アルゼンチン	ウイルス性(B and/or C) 肝炎 肝硬変	637人 (治療群: 281人, 非治療群: 259人)	3年以上	肝細胞がん発症	RR: 1.99(95%CI: 1.09-3.64) 治療群: 29人/281人 非治療群: 66人/356人

表9 インターフェロン治療の評価(C型肝炎・肝硬変対象)

CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

No	研究デザイン	著者	発行年	地域(国)	対象患者	対象数	治療(介入)	比較対照	追跡期間	エンドポイント	結果
81	系統的総括(メタ・アナリシス)	Cammà C, et al.	2001	-	肝硬変	3,109(3RCTと11非RCT)	IFN	未治療	-	肝細胞がん発症	Overall RD: -12.8% (95%CI: -8.3--17.2)
85	コホート研究	International Interferon-α Hepatocellular Carcinoma Study Group.	1998	イタリア アルゼンチン	肝硬変	637人(治療群281人/未治療群356人)	IFNα	IFNなし	3年以上	肝細胞がん発症	未治療群: 18.5%(66/356) 治療群: 10.3%(29/281) RR: 1.99(95%CI: 1.09-3.64)
86	無作為化比較対照試験	Nishiguchi S, et al.	1995	日本	肝硬変	90人(介入群45人/対照群45人)	IFNα	通常治療	2~7年	肝細胞がん発症	介入群: 2人(4%) 対照群: 17人(38%) (P=0.002)
87	無作為化比較対照試験	Azzaroli F, et al.	2004	イタリア	HCV肝硬変(平均55.1±1.4歳)	60人(介入群30人/対照群30人)	IFNα-2b+RBV	未治療	5年間	肝細胞がん発症	介入群: 26%, 対照群: 3% (P<0.01)
88	コホート研究	Benvegnù L, et al.	1998	イタリア	ウイルス性慢性肝炎	189人(治療群88人/未治療群101人)	IFN	IFNなし	71.5±23.6カ月	肝細胞がん発症	未治療群: 26.7%, 治療群: 5.6% (P<0.001)
89	コホート研究	Yoshida H, et al.	1999	日本	慢性C型肝炎(F4)	治療群230人/未治療群107人	IFN	IFNなし	平均4.3年	肝細胞がん発症	未治療群: 27.0%(29/107) 治療群: 14.3%(33/230)(P=0.0573)
90	無作為化比較対照試験	Valla DC, et al.	1999	フランス	肝硬変	99人(介入群47人/対照群52人)	IFN治療(IFNα-2b、300万単位を週3回、24週投与)	IFNなし	4週毎に72週まで追跡	肝細胞がん発症	対照群: 17.3%(9/52) 介入群: 10.6%(5/47)

No	研究デザイン	著者	発行年	地域(国)	対象患者	対象数	治療(介入)	比較対照	追跡期間	エンドポイント	結果
91	コホート研究	Mazzella G, et al.	1996	イタリア	①肝生検で肝硬変と診断 ②HBVあるいはHCV感染あり ③Child-Pugh分類A	治療群193人/ 未治療群92人	IFN α	IFNなし	1984~1994年 平均追跡期間は HBV感染あり: 49カ月 HCV感染あり: 32カ月	肝細胞がん発症	治療群: 4.7%(9/193) 未治療群: 5.4%(5/92)
92	コホート研究	Ikeda K, et al.	2006	日本	慢性C型肝炎	2,166人(治療群 1,654人/未治療群 512人)	IFN	IFNなし	平均追跡期間 10.7年(範囲: 0.1-33.6)	肝細胞がん発症	5年: 治療群2.6%/未治療群4.6% 10年: 治療群5.8%/未治療群12.7% 15年: 治療群13.9%/未治療群23.9%
93	コホート研究	Shiratori Y, et al.	2005	日本	慢性C型肝炎・肝硬変	345人(治療群 271人/未治療群 74人)	IFN	IFNなし	6.8年	肝細胞がん発症	未治療群: 47.3%(35/74) 治療群: 31.0%(84/271) HR: 0.65(95%CI: 0.43-0.97)
94	コホート研究	Yu ML, et al.	2006	台湾	慢性肝炎	1,619人(治療群 1,057人/未治療群 562人)	IFN+RBV併用	IFNなし	1~16年	肝細胞がん発症	未治療群: 35.2% 治療群: 12.2%(P=0.0013)
95	コホート研究	Ikeda K, et al.	2009	日本	HCV関連肝疾患(抗体, RNA陽性, HBV陰性)	1,917人(治療群 454人/未治療群 1,463人)	IFN	IFNなし	10~15年	肝細胞がん発症	未治療群: 19.5%(285/1,463) 治療群: 10.8%(49/454)
96	コホート研究	Gramenzi A, et al.	2001	イタリア	C型肝炎肝硬変	治療群72人/ 未治療群72人	IFN α	IFNなし	55カ月	肝細胞がん発症	未治療群: 26.4%(19/72) 治療群: 8.3%(6/72)(P=0.0573)
97	無作為化比較対照試験	Soga K, et al.	2005	日本	C型慢性肝炎	治療群103人/ 未治療群30人	IFN α	IFNなし	平均7.8年	肝細胞がん発症	未治療群: 23.3%(7/30) 治療群: 4.9%(5/103)
98	コホート研究	Ikeda K, et al.	1999	日本	慢性肝炎	1,643人(治療群 1,191人/未治療群 452人)	IFN	IFNなし	5年	肝細胞がん発症	5年: 治療群2.1%/未治療群4.8% 10年: 治療群7.6%/未治療群12.4%

表10 インターフェロン治療の評価(C型肝炎・慢性肝炎対象)

CQ7. 肝炎ウイルス・キャリアを対象として、インターフェロン治療を行うことで、肝炎ウイルス関連疾患の罹患率は減少するか

No	研究デザイン	著者	発行年	地域(国)	対象患者	対象数	治療(介入)	比較対照	追跡期間	エンドポイント	結果
81	系統的総括 (メタ・アナリシス)	Cammà C, et al.	2001	-	肝硬変	3,798人(3研究)	IFN	未治療	-	肝細胞がん発症	Overall RD: -3.6% (95%CI: -2.3-5.0)
89	コホート 研究	Yoshida H, et al.	1999	日本	慢性C型肝炎 (F0/F1/F2/F3)	F0/F1: 治療群710人/ 未治療群160人 F2: 治療群896人/ 未治療群164人 F3: 治療群564人/ 未治療群59人	IFN	IFNなし	平均4.3年	肝細胞がん発症	F0/F1: 未治療群1.9%(3/160), 治療群0.3%(2/710)(P>0.2) F2: 未治療群5.5%(9/164), 治療群1.7%(15/896)(P=0.0128) F3: 未治療群22.0%(13/59), 治療群6.7%(38/564)(P=0.0011)
98	コホート 研究	Ikeda K, et al.	1999	日本	慢性肝炎	1,643人(治療群: 1,191人/未治療群: 452人)	IFN	IFNなし	5年	肝細胞がん発症	5年: 治療群2.1%, 未治療群4.8% 10年: 治療群7.6%, 未治療群12.4%
99	コホート 研究	Inoue A, et al.	2000	日本	慢性肝炎	治療群: 224人 未治療群: 699人	IFN	IFNなし	治療群54.9カ月 未治療群70.4カ月	肝細胞がん発症	未治療群9.5%(95%CI: 7.1-11.9) 治療群2.2%(95%CI: 0.0-4.4) (P=0.0015)

表11 インターフェロン治療による国内臨床試験における主な有害事象

合併症	ペグインターフェロンα-2a ＋リバビリン	ペグインターフェロンα-2b ＋リバビリン
発熱	73.4%	95.5%
倦怠感	69.3%	93.4%
頭痛	62.8%	88.6%
関節痛	38.2%	75.6%
筋痛	22.1%	68.4%
食欲減退	43.2%	81.9%
腹痛	31.7%	51.8%
下痢・軟便	31.2%	-
悪心・嘔吐	24.1%	54.8%
背部痛	29.6%	-
めまい	36.7%	-
睡眠障害(不眠症)	30.2%	66.0%
瘙痒症	60.3%	52.7%
脱毛症	46.2%	68.7%
発疹	40.7%	53.3%
湿疹	26.1%	-
咳嗽	36.7%	-
鼻・咽頭炎	27.1%	-
咽喉頭痛	23.6%	-
白血球減少	92.5%	95.8%
リンパ球減少	65.8%	96.7%
好中球減少	89.4%	87.3%
ヘモグロビン減少	84.9%	85.5%
赤血球減少	82.9%	79.8%
ヘマトクリット減少	81.4%	78.6%
網状赤血球増多	-	70.8%
血小板減少	73.4%	-

表12 モデル評価文献の検索式

検索エンジン	検索日	検索式	総数	除外基準	採用 総数
MEDLINE	2010/7/10	((cost benefit) or (cost utility) or (cost effective) or (cost effectiveness)) and ((hepatocellular carcinoma) or (liver cancer) or hepatitis or cirrhosis) and (model or models) and virus and ((IFN or interferon) or (screening or (secondary prevention) or (primary prevention) or surveillance))	169	・ワクチン戦略(母子感染の防止、ユニバーサルワクチン戦略など) ・HIV感染者に関するもの ・特殊な対象者(服役者を対象としたものなど) ・献血血液の安全性に関するもの(献血者を対象としたもの)	16

添付書類 1

採用文献リスト

添付書類1 採用文献リスト

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
1	46	PMA1513	Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H.	Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients.	J Hepatol	28	6	930-8	1998
1	47	PMA1044	Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group.	Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.	N Engl J Med	347	3	168-74	2002
1	48	PMB103	Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention.	Inter-virology	48	1	29-38	2005
1	49		Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group.	Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.	JAMA	295	1	65-73	2006
1	50	PMA43	Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC Study Group.	Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan.	Eur J Cancer Prev	18	1	26-32	2009
1	51	PMA1453	Pagliaro L, Peri V, Linea C, Cammà C, Giunta M, Magrin S.	Natural history of chronic hepatitis C.	Ital J Gastro-enterol Hepatol	31	1	28-44	1999
1	52	PMA448	Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M.	The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients.	Hepatolog y	43	6	1303-10	2006
3	53	肝炎a-34	Zhang BH, Yang BH, Tang ZY.	Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma.	J Cancer Res Clin Oncol	130	7	417-22	2004
3	54	PMA1104	Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Duffy SW.	Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan.	Int J Cancer	98	2	257-61	2002
3	55		Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M.	Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis.	Gut	48	2	251-9	2001
3	56	JD0212-98	山崎秀男, 田中幸子, 日山与彦, 河島輝明, 井上敦雄, 北村次男, 中西克巳, 藤本伊三郎.	大阪府立成人病センターにおける肝がん検診システムとその発見癌の予後.	日本消化器集団検診学会雑誌	88		63-70	1990
3	57	日消集-1	小野寺博義, 渋谷大助, 岩崎隆雄, 西野善一, 松井昭義, 小野博美, 萱場佳郎, 鈴木雅貴, 野口哲也, 島田剛延.	発見がん症例の生存率による上腹部超音波検診の評価.	日本消化器がん検診学会雑誌	46	1	35-45	2008

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
4	58	HB抗原精度66	Palmer DR, Perry KR, Mortimer PP, Parry JV.	Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits.	Transfus Med	6	4	311-7	1996
4	59	HB抗原精度19	Motte A, Colson P, Tamalet C.	Evaluation of the clinical performance of the Beckman Coulter Access AbHBsII immunoassay for the detection of hepatitis B surface antibodies.	J Clin Virol	37	3	213-7	2006
4	60	HB抗原精度99	Shih LN, Sheu JC, Wang JT, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Sung JL, Wang TH, Chen DS.	Serum hepatitis B virus DNA in healthy HBsAg-negative Chinese adults evaluated by polymerase chain reaction.	J Med Virol	32	4	257-60	1990
4	61	HB抗原精度69	Gomes SA, Yoshida CF, Niel C.	Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions.	Acta Virol	40	3	133-8	1996
4	62	PMA134	Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S.	What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit?	J Hepatol	49	1	17-24	2008
4	63	HC抗体精度152	Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group.	Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature.	J Viral Hepat	8	2	87-95	2001
4	64	肝炎a-41	Sherman M, Peltekian KM, Lee C.	Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population.	Hepatology	22	2	432-8	1995
4	65	PMA1205	Tong MJ, Blatt LM, Kao VW.	Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America.	Ital J Gastroenterol Hepatol	16	5	553-9	2001
4	66	Ichu0212-216 日本消化器がん検診学会雑誌59	小野寺博義, 千田信之, 深尾彰, 高野昭, 池田卓.	肝胆臓超音波地域集検における偽陰性例と一次スクリーニングの精度.	消化器集団検診	33	2	169-173	1995
5	67		玉井真理子, 東裕子, 久保秀通, 金蔵拓郎, 宇都浩文, 坪内博仁.	超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例.	西日本皮膚科	71	2	128-30	2009

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
5	68		Erdmann SM, Sachs B, Merk HF.	Allergic contact dermatitis due to methyldibromo glutaronitrile in Euxyl K 400 in an ultrasonic gel.	Contact Dermatitis	44	1	39-40	2001
6	69	針生檢 adverse effect58	Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, Agha AK, Valji K, Miller FJ, Roberts AC.	Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures.	Cardiovas c Intervent Radiol	28	5	584-8	2005
6	70	針生檢 adverse effect178	Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A.	Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London.	Gut	36	3	437-41	1995
6	71	針生檢 adverse effect286	Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G.	Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies.	J Hepatol	2	2	165-73	1986
6	72	針生檢 adverse effect13	Myers RP, Fong A, Shaheen AA.	Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies.	Liver Int	28	5	705-12	2008
6	73	針生檢 adverse effect137	Vivas S, Palacio MA, Rodríguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F, Rodrigo L.	Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases.	Rev Esp Enferm Dig	90	3	175-82	1998
6	74	針生檢 adverse effect222	Sugano S, Sumino Y, Hatori T, Mizugami H, Kawafune T, Abei T.	Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy.	Dig Dis Sci	36	9	1229-33	1991
6	75	針生檢 adverse effect156	Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A.	Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site.	Am J Gastroenterol	91	7	1318-21	1996
6	76	針生檢 adverse effect197	Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ.	Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland.	Dig Dis Sci	38	8	1480-4	1993
6	77	針生檢 adverse effect40	van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, Lee AU.	Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital.	Intern Med J	36	11	692-9	2006

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
6	78	針生檢 adverse effect159	Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, Charboneau JW, Ludwig J, Batts KP, Zinsmeister AR.	The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy.	Hepatolog y	23	5	1079-83	1996
6	79	針生檢 adverse effect112	Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Bascone F, Tripi S, Aragona F, Di Gaetano G, Notarbartolo A.	Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure?	Digestion	63	1	55-60	2001
6	80	針生檢 adverse effect186	Chuah SY, Moody GA, Wicks AC, Mayberry JF.	A nationwide survey of liver biopsy - Is there a need to increase resources, manpower and training?	Hepato- gastro- enterology	41	1	4-8	1994
7	81	PMB198	Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A.	Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach.	J Hepatol	34	4	593-602	2001
7	82	PMB18	Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL.	Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma.	Aliment Pharmacol Ther	28	9	1067-77	2008
7	83	PMB4	Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K.	Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection.	J Gastro- enterol	44	5	470-5	2009
7	84	PMB252	Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF.	Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection.	Hepatolog y	29	3	971-5	1999
7	85	PMB246	International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group.	Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study.	Lancet	351	9115	1535-9	1998
7	86	PMA1674	Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S.	Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis.	Lancet	346	8982	1051-5	1995
7	87	肝炎a-30	Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, Trere D, Giovanelli S, Miracolo A, Lodato F, Montagnani M, Tamé M, Colecchia A, Mwangemi C, Festi D, Roda E, Derenzini M, Mazzella G.	Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis.	World J Gastro- enterol	10	21	3099-102	2004

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
7	88	PMB257	Benvegnù L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A.	Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis.	Cancer	83	5	901-9	1998
7	89	PMA1423	Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M.	Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy.	Ann Intern Med	131	3	174-81	1999
7	90	PMB245	Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, Bourliere M, Boucher E, Miguet JP, Parlier D, Lemonnier C, Opolon P.	Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment.	Hepatolog y	29	6	1870-5	1999
7	91	PMB290	Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A, Roda E.	Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis.	J Hepatol	24	2	141-7	1996
7	92	PMB81	Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center.	Inter-virology	49	1-2	82-90	2006
7	93	PMA682	Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M; Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group.	Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival.	Ann Intern Med	142	2	105-14	2005
7	94	PMB53	Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN, Sheen IS, Chang WY, Lee CM, Liaw YF.	A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan.	Antivir Ther	11	8	985-94	2006
7	95	PMB3	Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.	Am J Med	122	5	479-86	2009
7	96	PMB200	Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, Cammà C, Giunta M, Magalotti D, Cursaro C, Calabrese C, Arienti V, Rossi C, Di Febo G, Zoli M, Craxi A, Gasbarrini G, Bernardi M.	Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis.	Gut	48	6	843-8	2001
7	97	PMB90	Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y.	Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	Hepato-gastro-enterology	52	64	1154-8	2005

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
7	98	PMB251	Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M.	Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis.	Hepatolog y	29	4	1124-30	1999
7	99		Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S.	Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis.	J Epidemiol	10	4	234-40	2000
7	100	PMA49	Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL; HALT-C Trial Investigators.	Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.	N Engl J Med	359	23	2429-41	2008
7	101	PMA809	Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N.	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	J Viral Hepat	11	2	148-56	2004
7	102	PMA4	Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, Redaelli A, Chiesa A, Silini EM, Almasio PL, Maisonneuve P.	Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study.	Am J Gastroenterol	104	5	1147-58	2009
8	103	PMA343	Fartoux L, Degos F, Trépo C, Gorla O, Calès P, Tran A, Buffet C, Poynard T, Capron D, Raabe JJ, Roulot D, Naveau S, Grange JD, Poupon RE, Poupon R, Serfaty L.	Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial.	Clin Gastroenterol Hepatol	5	4	502-7	2007
8	104	PMB43	Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H.	Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	79	8	1095-102	2007
8	105	PMC170	Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S.	Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment.	Dig Dis	20	3-4	284-8	2002
8	106	PMC295	Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H.	Interferon-induced sudden hearing loss.	Audiology	34	2	98-102	1995
8	107	PMC302	Del Monte P, Bernasconi D, De Conca V, Randazzo M, Meozzi M, Badaracco B, Mesiti S, Marugo M.	Endocrine evaluation in patients treated with interferon-alpha for chronic hepatitis C.	Horm Res	44	3	105-9	1995

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	108	PMC204	Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E.	Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population.	Am J Gastroenterol	96	1	157-64	2001
8	109	PMC41	Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, Soler A, Ardevol M, García F, Galeras JA, Planas R, Solà R.	De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C.	Aliment Pharmacol Ther	27	3	257-65	2008
8	110		Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP.	A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group.	Hepatology	32	3	647-53	2000
8	111		Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK.	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.	Lancet	358	9286	958-65	2001
8	112		Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.	N Engl J Med	347	13	975-82	2002
8	113		Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernández C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, Pérez-Gómez R, Cabrera-Valdespino A.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial.	Ann Hepatol	2	3	135-9	2003
8	114		Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedi A, Alashgar H, Al-Ahdal MN, Mayet I, Khan MQ, Kessie G.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4.	Liver Int	24	6	568-74	2004
8	115		Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebucci C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G.	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial.	J Hepatol	41	3	474-81	2004
8	116		Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group.	Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose.	Ann Intern Med	140	5	346-55	2004
8	117		Hasan F, Al-Khalidi J, Asker H, Al-Ajmi M, Owayed S, Varghese R, Siddique I, Al-Nakib B.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin.	Antivir Ther	9	4	499-503	2004

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	118		Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group.	Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment.	Gastro-enterology	126	4	1015-23	2004
8	119		Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group.	Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels.	Gastro-enterology	127	6	1724-32	2004
8	120		Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H.	Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety.	Dig Dis Sci	50	4	719-26	2005
8	121		Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Bräu N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR.	A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C.	Am J Gastro-enterol	100	11	2453-62	2005
8	122		Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, Saleh WA, Ismail A, Aziz AA, Madwar MA.	Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response.	Gut	54	6	858-66	2005
8	123		Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, Chang WY, Chang TT, Hsieh TY, Liu CJ, Chen DS.	Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan.	J Viral Hepat	12	3	283-91	2005
8	124		Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tamé MR, Montagnani M, Muratori R, Giovanelli S, Feletti V, Bacchi Reggiani ML, Roda E, Mazzella G.	Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study.	J Viral Hepat	12	5	536-42	2005
8	125		Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A.	Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3.	N Engl J Med	352	25	2609-17	2005
8	126		von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S.	Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C.	Gastro-enterology	129	2	522-7	2005

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	127		Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group.	International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C.	J Hepatol	43	2	250-7	2005
8	128		Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, Alric L, Castera L, Bernard PH, Henquell C, Lefeuvre H, Ughetto S, Darcha C, Chevallier M, Martineau N, Dubost S, Randl K, Dhumeaux D, Bommelaer G, Bonny C; French multicenter study group.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b.	J Viral Hepat	13	12	811-20	2006
8	129		Berg C, Goncalves FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, Jensen DM, Graham P, Cooksley G.	Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin.	J Viral Hepat	13	7	435-40	2006
8	130		Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S.	Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin.	Gastroenterology	130	4	1086-97	2006
8	131		Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M; Pegasys Brazilian Study Group.	The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1.	J Viral Hepat	13	8	552-9	2006
8	132		Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, Bourlière M, Renou C, Tran A, Melin P, Hézode C, Chevalier M, Bouvier-Alias M, Chevaliez S, Montestruc F, Lonjon-Domanec I, Pawlotsky JM.	Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin.	Gastroenterology	131	4	1040-8	2006
8	133		Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, Marengo G, Garbagnoli P, Andreoni M, Cariti G, Calleri G, Sartori M, Cusumano S, Grasso A, Rizzi R, Gallo M, Basso M, Anselmo M, Percario G, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G.	A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin.	Aliment Pharmacol Ther	24	7	1079-86	2006
8	134		Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R, Datz C, Stauber R, Steindl-Munda P, Kessler HH, Klingler A, Gangl A; Austrian Hepatitis Study Group.	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection.	J Hepatol	44	2	275-82	2006
8	135		Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Müllhaupt B, Rammert C, Gonvers JJ, Oneta C, Cribble D, Rossi L, Borovicka J, Meyenberger C, Arn M, Renner EL; Swiss Association for the Study of the Liver (SASL).	Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis.	J Viral Hepat	13	7	457-65	2006
8	136		Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N.	The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients.	Turk J Gastroenterol	17	2	94-8	2006

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	137		Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.	A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan.	Liver Int	26	1	73-81	2006
8	138		Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J.	Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia.	J Hepatol	44	1	97-103	2006
8	139		Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, Wakil A, Phillips J, Bzowej N, Leung J, Mirro K, Poordad F, Moore DH, Gish RG.	Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C.	Liver Int	27	8	1111-8	2007
8	140		Diago M, Crespo J, Oliveira A, Pérez R, Bárcena R, Sánchez-Tapias JM, Muñoz-Sánchez M, Romero-Gómez M.	Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients.	Aliment Pharmacol Ther	26	8	1131-8	2007
8	141		Diago M, Oliveira A, Solá R, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Pérez R, Salmerón J, Enríquez J, Planas R, Gavilán JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benítez A, Sánchez-Galdón S, Dalmau B, Eraña L, Montoro M, Portu J, Garijo JM, Barniol R, Domínguez A, Rota R, Olcoz JL, Antón M, Pamplona X, Casanovas T, Jiménez E, Huarte M, Díaz F, Sánchez-Ruano J, Orive M, Muñoz-Sánchez M, Roset M.	Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate.	Aliment Pharmacol Ther	25	8	899-906	2007
8	142		Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahim A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M.	Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response.	Hepatolog y	46	6	1732-40	2007
8	143		Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T.	Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients.	J Gastro-enterol Hepatol	22	5	645-52	2007
8	144		Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, Purdy S, Garg V, Bengtsson L, McNair L, Alam J.	Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C.	J Hepatol	47	4	476-83	2007
8	145		Pearlman BL, Ehleben C, Saifce S.	Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders.	Hepatolog y	46	6	1688-94	2007
8	146		Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ.	Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha.	Hepatolog y	46	2	371-9	2007

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	147		Sjogren MH, Sjogren R Jr, Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, Reddy KR, Bonkovsky H, Huntley B, Faris-Young S.	Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin.	Dig Dis Sci	52	6	1540-7	2007
8	148		Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.	A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C.	Gut	56	4	553-9	2007
8	149		Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, Tarquini P, Vecchia RD, Ponti L, Pilleri G, Barlattani A, Grieco A, Soccorsi F, Guarascio P, Demelia L, Sorbello O, Rossi Z, Forlini G, Zaru S, Bandiera F; SMIEC II Investigators.	Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C.	Eur J Gastroenterol Hepatol	20	7	680-7	2008
8	150		Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschênes M, Sherman M, Bailey R, Witt-Sullivan H, Balshaw R, Krajden M; Canadian PEGASYS Study Group.	Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin.	Aliment Pharmacol Ther	28	1	43-50	2008
8	151		Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group.	Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection.	Hepatology	47	6	1837-45	2008
8	152		Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S.	The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response.	J Viral Hepat	15	4	300-4	2008
8	153		Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, Del Poggio P, Fornaciari G, Ceriani R, Ramella G, Corradi C, Rossini A, Bruno S; Gruppo Epatologico Lombardo.	Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis.	Antivir Ther	13	5	663-73	2008
8	154		Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G.	Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study.	J Interferon Cytokine Res	28	10	623-9	2008
8	155		Sood A, Midha V, Hissar S, Kumar M, Suneetha PV, Bansal M, Sood N, Sakhuja P, Sarin SK.	Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3: an Indian experience.	J Gastroenterol Hepatol	23	2	203-7	2008
8	156		Tang KH, Herrmann E, Pachiadakis I, Paulon E, Tatman N, Zeuzem S, Naoumov NV.	Clinical trial: individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin.	Aliment Pharmacol Ther	27	9	810-9	2008

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	157		von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S.	Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection.	Hepatolog y	48	5	1404-11	2008
8	158		Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.	Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial.	Hepatolog y	47	6	1884-93	2008
8	159		Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, Flisiak R, Rehak V, Grigorescu M, Kaita K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG.	Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	Hepatolog y	48	2	407-17	2008
8	160		Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzione M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P.	Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin.	J Viral Hepat	16	1	28-35	2009
8	161		Bressler B, Wang K, Grippo JF, Heathcote EJ.	Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alpha-2a (40KD) (PEGASYS).	Br J Clin Pharmacol	67	3	280-7	2009
8	162		Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team.	Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.	N Engl J Med	360	18	1839-50	2009
8	163		Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M.	A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C.	Am J Gastroenterol	104	1	70-5	2009
8	164		Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A.	Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial.	Ann Intern Med	150	8	528-40	2009
8	165		Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K.	Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial.	J Gastroenterol Hepatol	24	3	366-71	2009
8	166		Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, Mulkay JP, Lasser L, Brenard R, Horsmans Y, Michielsens P, Laureys A, Nevens F.	Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients.	Aliment Pharmacol Ther	30	4	352-63	2009

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	167		McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team.	Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.	N Engl J Med	361	6	580-93	2009
8	168		Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, Rawlinson W, Desmond PV, Marks PS, Yoshihara M, Rizkalla B, Depamphilis JK, Dore GJ; Chariot Study Group.	Impact of high-dose peginterferon alfa-2a on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial.	Hepatology	50	4	1045-55	2009
8	169		Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keffe EB.	Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin.	Gastroenterology	136	3	856-62	2009
8	170		Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, Bonkovsky HL, Bengtsson L, Chandorkar G, Harding M, McNair L, Aalysen M, Alam J, Kauffman R, Gharakhanian S, McHutchison JG; MERimepodib TRiple cOmbination (METRO) Study Group.	Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders.	Hepatology	50	6	1719-26	2009
8	171		Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T.	Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response.	Liver Int	29	1	120-5	2009
8	172		Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection.	Gastroenterology	138	1	116-22	2010
8	173		Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA.	Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study.	Clin Gastroenterol Hepatol	8	1	66-71.e1	2010
8	174		Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, Hamdy L.	Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance.	Liver Int	30	3	447-54	2010
8	175		Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F; Club Epatologi Ospedalieri (CLEO) Group.	Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial.	BMC Gastroenterol	10		21	2010

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	176		Méndez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Morán S, Juárez JA, Chung RT, Dehesa-Violante M.	A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients.	Dig Dis Sci	55	9	2629-35	2010
8	177		Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M.	Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C.	Gastroenterology	138	1	108-15	2010
8	178		南 達也, 岸川孝弘, 佐藤雅哉, 建石良介, 吉田晴彦, 小池和彦.	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率及び重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー.	肝臓	52	Suppl1	A157	2011
9	179	lamivudine 38	Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group.	Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.	N Engl J Med	351	15	1521-31	2004
9	180	lamivudine 15	Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, Wong BC, Fung J, Yuen JC, Lai CL.	Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease.	Antivir Ther	12	8	1295-303	2007
9	181	lamivudine 33	Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, Tzourmakliotis D, Manesis E, Hadziyannis SJ.	Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine.	Hepatolog y	42	1	121-9	2005
9	182	lamivudine 18	Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H.	Comparison of interferon and lamivudine treatment in Japanese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B.	J Med Virol	79	9	1286-92	2007
9	183	entecavir4	Shamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL, Wilt TJ.	Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference.	Ann Intern Med	150	2	111-24	2009

添付書類 2

検索外追加文献リスト

添付書類2 検索外追加文献リスト

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
1	49		Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group.	Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.	JAMA	295	1	65-73	2006
3	55		Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M.	Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis.	Gut	48	2	251-9	2001
7	99		Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S.	Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis.	J Epidemiol	10	4	234-40	2000
8	110		Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP.	A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group.	Hepatology	32	3	647-53	2000
8	111		Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK.	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.	Lancet	358	9286	958-65	2001
8	112		Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.	N Engl J Med	347	13	975-82	2002
8	113		Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernández C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, Pérez-Gómez R, Cabrera-Valdespino A.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial.	Ann Hepatol	2	3	135-9	2003
8	114		Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedi A, Alashgar H, Al-Ahdal MN, Mayet I, Khan MQ, Kessie G.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4.	Liver Int	24	6	568-74	2004
8	115		Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebucci C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G.	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial.	J Hepatol	41	3	474-81	2004

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	116		Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group.	Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose.	Ann Intern Med	140	5	346-55	2004
8	117		Hasan F, Al-Khaldi J, Asker H, Al-Ajmi M, Owayed S, Varghese R, Siddique I, Al-Nakib B.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin.	Antivir Ther	9	4	499-503	2004
8	118		Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group.	Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment.	Gastroenterology	126	4	1015-23	2004
8	119		Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group.	Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels.	Gastroenterology	127	6	1724-32	2004
8	120		Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H.	Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety.	Dig Dis Sci	50	4	719-26	2005
8	121		Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Bräu N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR.	A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C.	Am J Gastroenterol	100	11	2453-62	2005
8	122		Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, Saleh WA, Ismail A, Aziz AA, Madwar MA.	Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response.	Gut	54	6	858-66	2005
8	123		Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, Chang WY, Chang TT, Hsieh TY, Liu CJ, Chen DS.	Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan.	J Viral Hepat	12	3	283-91	2005
8	124		Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tamé MR, Montagnani M, Muratori R, Giovanelli S, Feletti V, Bacchi Reggiani ML, Roda E, Mazzella G.	Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study.	J Viral Hepat	12	5	536-42	2005

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	125		Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A.	Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3.	N Engl J Med	352	25	2609-17	2005
8	126		von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S.	Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C.	Gastro-enterology	129	2	522-7	2005
8	127		Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group.	International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C.	J Hepatol	43	2	250-7	2005
8	128		Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, Alric L, Castera L, Bernard PH, Henquell C, Lafeuille H, Ughetto S, Darcha C, Chevallier M, Martineau N, Dubost S, Randl K, Dhumeaux D, Bommelaer G, Bonny C; French multicenter study group.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b.	J Viral Hepat	13	12	811-20	2006
8	129		Berg C, Goncales FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, Jensen DM, Graham P, Cooksley G.	Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin.	J Viral Hepat	13	7	435-40	2006
8	130		Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S.	Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin.	Gastro-enterology	130	4	1086-97	2006
8	131		Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M; Pegasys Brazilian Study Group.	The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1.	J Viral Hepat	13	8	552-9	2006
8	132		Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, Bourlière M, Renou C, Tran A, Melin P, Hézode C, Chevalier M, Bouvier-Alias M, Chevaliez S, Montestruc F, Lonjon-Domanec I, Pawlotsky JM.	Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin.	Gastro-enterology	131	4	1040-8	2006
8	133		Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, Marengo G, Garbagnoli P, Andreoni M, Cariti G, Calleri G, Sartori M, Cusumano S, Grasso A, Rizzi R, Gallo M, Basso M, Anselmo M, Percario G, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G.	A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin.	Aliment Pharmacol Ther	24	7	1079-86	2006

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	134		Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R, Datz C, Stauber R, Steindl-Munda P, Kessler HH, Klingler A, Gangl A; Austrian Hepatitis Study Group.	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection.	J Hepatol	44	2	275-82	2006
8	135		Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Müllhaupt B, Rammert C, Gonvers JJ, Oneta C, Cribiez D, Rossi L, Borovicka J, Meyenberger C, Arn M, Renner EL; Swiss Association for the Study of the Liver (SASL).	Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis.	J Viral Hepat	13	7	457-65	2006
8	136		Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N.	The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients.	Turk J Gastroenterol	17	2	94-8	2006
8	137		Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.	A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan.	Liver Int	26	1	73-81	2006
8	138		Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J.	Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia.	J Hepatol	44	1	97-103	2006
8	139		Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, Wakil A, Phillips J, Bzowej N, Leung J, Mirro K, Poordad F, Moore DH, Gish RG.	Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C.	Liver Int	27	8	1111-8	2007
8	140		Diago M, Crespo J, Oliveira A, Pérez R, Bárcena R, Sánchez-Tapias JM, Muñoz-Sánchez M, Romero-Gómez M.	Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients.	Aliment Pharmacol Ther	26	8	1131-8	2007
8	141		Diago M, Oliveira A, Solá R, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Pérez R, Salmerón J, Enríquez J, Planas R, Gavilán JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benítez A, Sánchez-Galdón S, Dalmau B, Eraña L, Montoro M, Portu J, Garijo JM, Barniol R, Domínguez A, Rota R, Olcoz JL, Antón M, Pamplona X, Casanovas T, Jiménez E, Huarte M, Díaz F, Sánchez-Ruano J, Orive M, Muñoz-Sánchez M, Roset M.	Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate.	Aliment Pharmacol Ther	25	8	899-906	2007
8	142		Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahim A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M.	Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response.	Hepatology	46	6	1732-40	2007

CQ	No	檢索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	143		Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T.	Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients.	J Gastro-enterol Hepatol	22	5	645-52	2007
8	144		Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, Purdy S, Garg V, Bengtsson L, McNair L, Alam J.	Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C.	J Hepatol	47	4	476-83	2007
8	145		Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S.	Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders.	Hepatology	46	6	1688-94	2007
8	146		Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ.	Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha.	Hepatology	46	2	371-9	2007
8	147		Sjogren MH, Sjogren R Jr, Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, Reddy KR, Bonkovsky H, Huntley B, Faris-Young S.	Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin.	Dig Dis Sci	52	6	1540-7	2007
8	148		Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.	A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C.	Gut	56	4	553-9	2007
8	149		Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, Tarquini P, Vecchia RD, Ponti L, Pilleri G, Barlattani A, Grieco A, Soccorsi F, Guarascio P, Demelia L, Sorbello O, Rossi Z, Forlini G, Zaru S, Bandiera F; SMIEC II Investigators.	Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C.	Eur J Gastro-enterol Hepatol	20	7	680-7	2008
8	150		Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschênes M, Sherman M, Bailey R, Witt-Sullivan H, Balshaw R, Krajden M; Canadian PEGASYS Study Group.	Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin.	Aliment Pharmacol Ther	28	1	43-50	2008
8	151		Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group.	Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection.	Hepatology	47	6	1837-45	2008

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	152		Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S.	The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response.	J Viral Hepat	15	4	300-4	2008
8	153		Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, Del Poggio P, Fornaciari G, Ceriani R, Ramella G, Corradi C, Rossini A, Bruno S; Gruppo Epatologico Lombardo.	Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis.	Antivir Ther	13	5	663-73	2008
8	154		Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G.	Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study.	J Interferon Cytokine Res	28	10	623-9	2008
8	155		Sood A, Midha V, Hissar S, Kumar M, Suneetha PV, Bansal M, Sood N, Sakhuja P, Sarin SK.	Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3: an Indian experience.	J Gastroenterol Hepatol	23	2	203-7	2008
8	156		Tang KH, Herrmann E, Pachiadakis I, Paulon E, Tatman N, Zeuzem S, Naoumov NV.	Clinical trial: individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin.	Aliment Pharmacol Ther	27	9	810-9	2008
8	157		von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goesser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S.	Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection.	Hepatolog y	48	5	1404-11	2008
8	158		Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.	Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial.	Hepatolog y	47	6	1884-93	2008
8	159		Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, Flisiak R, Rehak V, Grigorescu M, Kaita K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG.	Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	Hepatolog y	48	2	407-17	2008
8	160		Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzione M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P.	Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin.	J Viral Hepat	16	1	28-35	2009

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	161		Bressler B, Wang K, Grippo JF, Heathcote EJ.	Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alpha-2a (40KD) (PEGASYS).	Br J Clin Pharmacol	67	3	280-7	2009
8	162		Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team.	Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.	N Engl J Med	360	18	1839-50	2009
8	163		Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M.	A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C.	Am J Gastroenterol	104	1	70-5	2009
8	164		Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A.	Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial.	Ann Intern Med	150	8	528-40	2009
8	165		Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K.	Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial.	J Gastroenterol Hepatol	24	3	366-71	2009
8	166		Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, Mulkay JP, Lasser L, Brenard R, Horsmans Y, Michielsen P, Laureys A, Nevens F.	Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients.	Aliment Pharmacol Ther	30	4	352-63	2009
8	167		McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team.	Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.	N Engl J Med	361	6	580-93	2009
8	168		Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, Rawlinson W, Desmond PV, Marks PS, Yoshihara M, Rizkalla B, Depamphilis JK, Dore GJ; Chariot Study Group.	Impact of high-dose peginterferon alfa-2a on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial.	Hepatology	50	4	1045-55	2009
8	169		Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keefe EB.	Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin.	Gastroenterology	136	3	856-62	2009

CQ	No	検索No	Author	Title	Secondary Title	Volume	Number	Pages	Year
8	170		Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, Bonkovsky HL, Bengtsson L, Chandorkar G, Harding M, McNair L, Aalysen M, Alam J, Kauffman R, Gharakhanian S, McHutchison JG; MERimepodib TRiple cOmbination (METRO) Study Group.	Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders.	Hepatology	50	6	1719-26	2009
8	171		Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T.	Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response.	Liver Int	29	1	120-5	2009
8	172		Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection.	Gastroenterology	138	1	116-22	2010
8	173		Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA.	Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study.	Clin Gastroenterol Hepatol	8	1	66-71.e1	2010
8	174		Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, Hamdy L.	Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance.	Liver Int	30	3	447-54	2010
8	175		Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F; Club Epatologi Ospedalieri (CLEO) Group.	Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial.	BMC Gastroenterol	10		21	2010
8	176		Méndez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Morán S, Juárez JA, Chung RT, Dehesa-Violante M.	A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients.	Dig Dis Sci	55	9	2629-35	2010
8	177		Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M.	Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C.	Gastroenterology	138	1	108-15	2010
8	178		南 達也, 岸川孝弘, 佐藤雅哉, 建石良介, 吉田晴彦, 小池和彦.	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率及び重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー.	肝臓	52	Suppl1	A157	2011

添付書類 3

Clinical Question別エビデンス・テーブル

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
46	1	Ikeda K, et al.	Disease progression and hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients.	1998	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療は61.7%(1,366人)で施行 HBgroup43.1%(263/610)、 HCgroup1.500% HBgroup71.1%(1,067/1,500)、 HBHCgroup60.8%(31/51)、 NBNCgroup9.4%(5/53)	2,215人(男性1,544人、女性671人) HBgroup(610)=HBs抗原陽性、 HCgroup(1,500)=HCV抗体陽性、 HBHCgroup(500)、 HBNCgroup(52)=両者陽性、 NBNCgroup(53)=両者陰性	東京・虎の門病院	HBgroup: 男性60.7%(475/610) 平均年齢34歳(13-66歳) HCgroup: 男性66.3%(995/1,500) 平均年齢49歳(16-75歳) HBHCgroup: 男性82.7%(43/52) 平均年齢43.5歳(25-63歳) NBNCgroup: 男性58.5%(31/53) 平均年齢47歳(25-75歳) 年齢中央値: 47歳	1980~1995年8月に虎の門病院(東京都)で診断された慢性肝炎患者 適応基準: 腹腔鏡検査か肝生検によって慢性肝炎を診断 除外基準: 肝細胞がん患者と肝硬変患者	1) 肝硬変・肝細胞がんの罹患率 2) 死亡	1) 慢性肝炎から肝硬変への進展はHBgroup10.2%(62/610)、HCgroup6.1%(92/1,500)、HBHCgroup7.7%(4/52)、NBNCgroup5.7%(3/53) 2) B型肝炎患者、C型肝炎患者の肝硬変進展率は5年でそれぞれ、8.0%と8.4%であった 3) 慢性肝炎から肝がん発症はHBgroup3.3%(20/610)、HCgroup4.3%(64/1,500)、HBHCgroup3.8%(2/52)、NBNCgroup5.7%(3/53)であった 4) 肝細胞がんの発症率は全体で5年3.4%、B型肝炎患者で2.1%、C型肝炎患者で4.8%であった 5) HBgroup、HCgroupの生存率は、5年目98.7%、99.0%、10年目97.4%、97.4%、15年目90.0%、90.5%であった	1) 脱落例は160人(7.2%)であり追跡は良好だが、0.1~16.3年とバラツキが大きい 2) IFNの治療が60%に行われている。その影響については検討していない
47	1	Yang HI, et al; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group.	Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.	2002	コホート研究	HBs抗原とHBe抗原についてはRIA法	HBs抗原陽性かつHBe抗原陽性: 370人 HBs抗原陽性かつHBe抗原陰性: 1,991人 HBs抗原陽性かつHBe抗原陰性: 9,532人	台湾7都市	男性のみ 観察開始時: 30~65歳	適応基準: 台湾の7都市在住者47,079人中、同意が得られた11,893人(25%) 除外基準: 肝細胞がん(HCC)既往	HCC発症	1) HCC発症(100,000人年)は、HBs抗原・HBe抗原陰性群39.1(95%CI: 26.2-56.1)、HBs抗原陽性・HBe抗原陰性群324.3(95%CI: 240.7-427.5)、HBs抗原・HBe抗原陽性群1169.4(95%CI: 799.9-1650.9)であった 2) Cox比例ハザードモデルを用いて、年齢・性・HCV抗体の有無・喫煙・飲酒で補正した結果、HBs抗原陽性HCC発症相対危険率は9.6(95%CI: 6.0-15.2)、HBe抗原陽性者は60.2(95%CI: 35.5-102.1)であった	B型肝炎の自然史を見た研究である HBe抗原陽性のB型肝炎患者の年率発がん率は約1%である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
48	1	Ikeda K, et al.	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention.	2005	1) コホート研究 2) コホート研究	-	1) 肝細胞がん(HCC)群 48人、非HCC群 48人 2) インターフェロン(IFN)治療群(4人)	東京都・虎の門病院	1) 両群とも男性/女性=39人/9人、平均年齢49.5歳/49歳 2) 不明	1) 1976~1989年にHB感染による肝硬変診断例217人のうち、IFN治療を受けていないのは160人。そのうち、血漿保存のある146人のうちHCC発症の48人をHCC群に設定した。残り98人のうち、HCC群と性・年齢をマッチさせ1:1で抽出した48人が非HCC群となった。HCC群の観察期間は7.2年、非HCC群の観察期間は11.7年である 2) 1983~1990年にHB感染による肝硬変として診断された189人のうち、追跡可能な57人を対象とした。中央値13.6年の追跡を行った Type A: IFN治療後、観察期間内にHBV陰性化 Type B: IFN治療後にHBV陰性化 Type C: IFN治療中に因子的にHBV陰性化 Type D: IFN治療にかかわらずHBV陽性	HBV発症	1) HCC群は非HCC群に比し、直近3年間にHBV-DNA量の多い例が有意に多い。HCC群でAFPが高く、血小板は少ない 2) HCC発症率は、Type A 15.8%、Type B 12.5%、Type C 33.3%、Type D 40.4%であった。IFN治療によりHBV-DNAが低減したTypeではHCCの発症率が低い	1) 研究デザインはコホート内症例対照研究としているが、適応基準を設定した2群の検査と比較しているケースシリーズである 2) HBV-DNA量の多い例にHCC発症が多く、IFN治療によりHBV-DNAが低減するとHCC発症が少なくなる可能性がある
49	1	Chen CJ, et al; REVEAL-HBV Study Group.	Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.	2006	コホート研究	HBV-DNA量と肝細胞がん(HCC)発症の関連性をコホートで分析	3,653人	台湾7町	30~65歳 HBs抗原陽性者・HCV抗体陰性者	除外基準: HCC患者・HCV抗体陽性者	HCC発症	1) 11.4年間の追跡で、HCC164人、死亡346人であった 2) HBV-DNA量の増加によりHCC発症リスクは増加する。HCC罹患は、HBV-DNA量が300copies/mL以下では108/100,000人年、1,000,000copies/mL以上では1,152/100,000人年であった。累積罹患率は各々1.3%、14.9%であった 3) 性、年齢、喫煙、アルコール摂取量、HBe抗原、ALT、肝硬変による調整をしても同様の傾向が確認された	HBV-DNA量は、HBe抗原・ALT値・肝硬変の状況よりも、HCC発症の予測因子となる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
50	1	Ishiguro S, et al; JPHC Study Group.	Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan.	2009	コホート研究	-	19,812人 [陰性群 18,576人、陽性群 1,236人] (HBV479人、HCV737人、HBV+HC V20人)]	日本	男性6,920人、女性12,892人	除外基準: ALTデータがない	肝細胞がん(HCC)発症	1) 追跡期間中109人(男性71人、女性38人)にHCCが認められた 2) HCCの10年累積罹患率はALT<30IU/Lで1.1%、ALT30-69IU/Lで11.1%、ALT≥70IU/Lで24.9%であった	1) 日本における地域ベースのコホート研究。脱落率は0.1%である 2) インターフェロニンなどの治療歴は不明。ALT値別にHCCの累積発症率を検討している
51	1	Pagliaro L, et al.	Natural history of chronic hepatitis C.	1999	系統的総括	-	1) 987人 2) 4,185人 3) 1,470人	-	【Research question】 1) C型急性肝炎からの慢性肝炎への移行率 2) C型肝炎ウイルス曝露から慢性肝炎化の期間 3) C型慢性肝炎からの肝硬変への移行率 4) C型肝炎の慢性化の予測因子	【文献の選択基準】 MEDLINE (1989.1~1997.12)により以下のキーワードで英文論文検索 non-B hepatitis, hepatitis C, natural history, course, prognosis, case-control, cohort and cross-sectional studies, alcohol, iron, transaminases, liver cirrhosis, HCC, genotype, viraemia, and blood donors	-	1) 急性肝炎から慢性肝炎までの追跡期間が3年以内の研究は8文献、急性肝炎から慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がん(HCC)、死亡に至る6~18年の追跡研究は5文献であった。輸血後肝炎慢性化率67% (49~91%) 2) 8文献が検出された、感染から肝硬変に至るまでの期間は12~44年、HCCでは15~45年以上であった 3) 13文献1,470人の患者が対象として検出、追跡期間は4~12年、うち8~12年追跡した7研究では慢性肝炎から肝硬変への移行は27.9%であった。極東での2研究で肝関連死亡は3.5%と11.7%であった 4) C型肝炎の慢性肝炎、肝硬変、肝がん移行因子には、加齢・組織変化・アルコール摂取量・肝臓内鉄がある。性差なしとする研究もあるが、男性の方がリスクが高いとする研究もある	1) 肝がんへの進展だけでなく、慢性肝炎、肝硬変、死亡への因子について、系統的総括手法でまとめている 2) 公表年が古く、検索キーワードも'non-A, non-B hepatitis'が含まれている

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
52	1	Sangiovanni A, et al.	The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: a 17-Year Cohort Study of 214 Patients.	2006	ケースシリーズ	観察期間内に23人(11%)、9カ月間(中央値)インターフェロン(IFN)の治療を受けた	214人	イタリア・単一医療機関	代償性C型肝硬変患者[Child-Pugh A, 平均年齢・55歳(35歳以上のみ)、肝細胞がん(HCC)既往なし、RNA陽性]	適応基準: イタリアの単一医療機関除外基準: 非肝硬変患者、RNA陰性、CP分類B以上、合併症の既往歴ありなど	肝硬変の進行(合併症: 腹水、黄疸、消化管出血、死亡)とがん	66人が経過観察期間中に追跡不能(転居、転医など)観察期間中の各発症数(率)は、HCC36人(17%)、上部消化管出血13人(6%)、腹水50人(23%)、黄疸36人(17%)、脳症2人(1%)であった 各合併症の発症年率は、HCC3.9%、腹水2.9%、黄疸2.0%、上部消化管出血0.7%、脳症0.1%、全死亡4%であった。一方、観察期間内に臨床状態が変化しなかったのは154人(72%)である。HCCへの進展のリスク要因は食道静脈瘤、AFP(>20ng/mL)、男性、血小板減少(<146×10 ⁹ /L)、γ-GTP(>58U/L)、アルブミン(<4.3g/dL)であった。73人(35%)が死亡、年率2.0%であった	HCV肝硬変では肝がん発症が死亡率を増加させる主要因である。しかし、その進展速度は緩やかである調査の限界として、対象の11%がIFN治療を受けており、また追跡不能例(31%)が少なくない 先行研究のHCC発症年率(イタリア2.8%、欧州各施設1.4%)よりも高い(3.9%)。対象者の年齢や診断の時期が関与していると考察している

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
53	3	Zhang BH, et al.	Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma.	2004	無作為比較試験(検診)	【介入方法】介入群(検診群)において、年2回の血清AFP検査および腹部超音波検査によるスクリーニングを行う	介入群(検診群)9,757人、対照群9,443人	上海市地区	介入群と対照群で性、年齢の偏りはない 平均年齢: 介入群42歳、対照群41歳 男性: 介入群62.6%、対照群63.3%	適応基準: 上海市地区、35~59歳、B型肝炎マーカー陽性者(HBs抗原単独陽性例を除く)、もしくは6カ月以上血液生化学検査異常値(AST、ALT、総ビリルビンなど)で定義される慢性肝炎歴のある者 除外基準: 肝細胞がん(HCC)、他の悪性腫瘍、重篤な疾患を有する者 リクルートの時期: 1993年1月~1995年12月 追跡期間: 1997年12月までスクリーニングを行い、1998年12月まで追跡観察を行った	肝細胞がんによる罹患率・死亡率	1) 介入群のHCC罹患率は279.3/100,000、対照群は267.0/100,000であった。介入群のリスク比は1.37(95%CI: 0.99-1.89)であった 2) HCCによる死亡率は各100,000人あたり83.2/131.5人で、介入群がリスク比0.63(95%CI: 0.41-0.98)で有意に低かった	1) 不利益: スクリーニング介入群HCC 86人のうち、71人はスクリーニングによる検出、3人はスクリーニングを遵守したものの、他の機会に検出(スクリーニング介入の偽陰性例)、12人はスクリーニングを遵守せずGPやShanghai Cancer Registryの調査で発見 2) B型肝炎、もしくは慢性肝炎歴のある対象者に年2回の血清AFP検査および腹部超音波検査によるスクリーニングを行うことで、HCCによる死亡率が37%低減された
54	3	Chen TH, et al.	Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan.	2002	コホート研究	第1段階=HBs抗原、HCV抗体、AFP(≥20ng/mL)、AST(≥40IU/L)、ALT(≥25IU/L)、家族歴 第2段階=第1段階の6項目のいずれか1つでも異常があった場合は、超音波検査を行う。肝硬変と診断された場合には6カ月毎のフォロー	4,385人 1) 検診群 4,385人 2) 拒否群 458人	台湾7町	1) 検診群: 第1段階6項目のうち、1つでも陽性で、その後の超音波検査を受けた人 2) 拒否群: 第1段階6項目のうち、いずれか1つが陽性にもかかわらず、超音波検査受診を拒否した人	1) 検診群4,385人のうち肝がん死亡は68人、拒否群458人のうち肝がん死亡は9人であった 2) 検診群の肝がん死亡率は拒否群に比べて24%(95%CI: -52-62%)低下した 3) 肝がんに至る肝硬変の平均滞在時間は1.57年(95%CI: 0.94-4.68)、肝硬変がない場合には2.66年(95%CI: 1.68-3.37)であった 4) 肝がんの発症には、年齢、性(男性)、HB陽性、HC陽性、ALT、AFP、家族歴が関与していた	ハイリスク者に対して、超音波スクリーニングが肝がん死亡率の減少に有効であることが示されたが、統計的には有意ではなかった		

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
55	3	Boldi L, et al.	Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis.	2001	コホート研究	肝硬変患者を対象として、6カ月毎に超音波およびAFP検査で経過観察する	介入群313人、対照群104人	イタリア	介入群: 1989年3月~1991年11月に組織学的・臨床学的・画像学的に確認された肝硬変 対照群: 同時期に原発性肝細胞がん(HCC)の診断を受けた症例	設定期間: 1989年3月~1991年11月 イタリヤ、ボローニャ大学病院受診患者 平均観察期間56週	HCC発症	1) HCC発症は61人(19.5%)、年4.1%であった 2) AFP値、Child-Pugh分類B・C、性別(男性)が独立した発がん因子 3) 定期的なサーベイランスを行った介入群の生存率が有意に高い(P=0.02)。3年生存率は、介入群45%、対照群31.7%	1) 費用効果分析は支払者の立場で行われている。増分費用効果比(ICER)はUS\$141,918/人であった 2) 経済評価の条件は不十分 3) 総経費は、US\$17,934。肝がんに対し、どのような対策を選択するかは、有病率と国の財源による
56	3	山崎秀男, 他.	大阪府立成人病センターにおける肝がん検診システムとその発見後の予見。	1990	前向きコホート研究	肝硬変患者およびAFP20ng/mL以上の慢性肝炎患者は3カ月毎、その他の慢性肝炎患者は6カ月毎の超音波および血液生化学検査による肝細胞がん(HCC)スクリーニング	878人	大阪府・大阪府立成人病センター	1) 男性555人、女性323人 2) 肝硬変294人、慢性肝炎529人 3) HBs抗原陽性率: 男性9.3%、女性7.7%	外来患者で70歳以下、総ビリルビン2.0mg/dL以下、アルブミン3.0g/dL以上の肝硬変患者、および男性40~70歳、女性50~70歳の慢性肝炎患者、および循環器検査でGOTまたはGPTが50以上の肝機能異常者	HCC発症、生存率	1) HCC発症は男性33人、女性12人(発症率5.1%)、うち34人が肝硬変、11人が慢性肝炎合併。平均59.2歳 2) 2年生存率は、検診群81.9%、外来群31.7%と有意に検診群が良好(P=0.0001)	1) 検診で発見された慢性肝炎・肝硬変患者の定期検査を行ったハイリスク群のフォローの結果である 2) ハイリスク集団に対する超音波検査による発見肝がんの1年生存率87.8%(5年13.1%)とほぼ同等。ただし、本研究は追跡期間が短く、2年生存率しか出していない

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
57	3	小野寺博義, 他.	発見がん症例の生存率による上腹部超音波検査の評価.	2008	コホート研究	-	検査者113,992人から発見された肝がん39人と病院発見例(対照群)肝がん633人	宮城県	【肝がん】検査群: 男性81%、61.1歳 対照群: 男性66%、66.8歳 【胆嚢がん】検査群: 男性53%、62.9歳 対照群: 男性30%、69.7歳 【胆管がん】検査群: 男性20%、58.0歳 対照群: 男性60%、71.1歳 【膵がん】検査群: 男性75%、61.3歳 対照群: 男性60%、67.9歳 【腎がん】検査群: 男性80%、53.9歳 対照群: 男性70%、64.9歳 【大腸がん】検査群: 男性70%、66.6歳 対照群: 男性57%、65.2歳	検査群は1981~1995年の超音波地域集検受診者16,515人、1981~1995年の人間ドック・施設検診受診者33,089人、1996~2004年のがん・生活習慣病健診受診者64,338人の合計対照群は宮城県立がんセンターの患者で、発見動機が「検診」以外の症例	実測・相対生存率(5年)	1) 検診発見肝がんの5、10、15年実測生存率は36.2%、9.1%、4.6%で、一般外来発見例の18.2%、7.3%、4.4%より有意に高かった(P<0.01)。しかし、肝臓外来発見例の38.8%、9.2%、4.6%とは同等であった 2) 検診発見肝がんの5年相対生存率は40.5%と肝臓外来発見例40.4%と同等で、一般外来発見例17.3%より良好であった	1) 超音波検診で死亡率の低下を得ることは難しいが、肝がんに関してはハイリスク群検診と同等の効果が得られる 2) 超音波検診として、胆嚢がん、膵がん、腎がんの生存率も算出している 3) 先行研究の超音波集検発見がんの実測生存率は、3年33.3~33.7%で、本研究とほぼ同等であった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
58	4	Palmer DR, et al.	Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits.	1996	検査精度	15 HBs抗原キット	-	イギリス (ロンドン)	1) 150人のHBs抗原陽性者、low-level HBs抗原キャリアから得られた6血清 2) セロコンバージョンした22人から得られた血清 3) セロコンバージョンした人から得られた6血清を希釈した検体 4) British HBsAg Working Standard (0.5IU/mL) 5) NIBSC/UKBTS HBsAg Monitor Sample (0.125IU/mL)		HBs抗原検出(件数)、検出率	1) 150人のHBs抗原陽性者についての検討では、10 assaysが150人すべて陽性と判定し、5 assaysが149人を陽性と判定した low-level HBs抗原キャリアから得られた6血清については、4 assays(Auszyme Monoclonal, Monolisa Ag HBs 2nd generation, Murex HBsAg, Ortho HBsAg Test System 3)で5血清が陽性、一方、1 assay(Micro Trak II HBsAg)が1血清のみ陽性であった 2) セロコンバージョンした人から得られた血清についての検討では、最も検出が敏感だったassay(Monolisa Ag HBs 2nd generation)で79、5 assaysで少なくとも70、7 assaysで60-69、2 assaysで50-59、最も感度が低かったassayで31specimensのHBs抗原が陽性であった 3) セロコンバージョンした人から得られた6血清を希釈した検体についての検討では、1 assay(Auszyme Monoclonal)が希釈した18検体のうち15検体でHBs抗原が陽性であった 一方、3 assaysがHBs抗原陽性が10検体に満たなかった 4) British HBsAg Working Standard 5検体での検討では2 assaysがconsistently unreactiveであった 5) NIBSC/UKBTS HBsAg Monitor Sampleでの検討では3 assays(Bioelisa, Enzygnost, Murex)がconsistently reactive、5 assaysがsometimes reactive、6 assaysがconsistently unreactiveであった	1) EIA法によるHBs抗原の感度を15キットで比較した研究。HBs抗原の検出には試薬間で若干の差異がある 2) 感度を算出していいない 3) 血液スクリーニングでは偽陽性の可能性があることから、繰り返し検査する必要性を指摘している

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
59	4	Motte A, et al.	Evaluation of the clinical performance of the Beckman Coulter Access AbHBsII immunoassay for the detection of hepatitis B surface antibodies.	2006	検査精度	抗HBs抗体 Beckman Coulter Access [®] AbHBsII immunoassay, Abbott AxSYM test [®] 、Vidas [®]	1,207人 (ワクチン接種者232人、抗HBs抗体陽性であるHBV感染者150人、抗HBs抗体陰性者825人)	フランス (マセイル)	記載なし	記載なし	抗HBs抗体の検出陽性: AccessとAxSYMの両方に陽性である場合、もしくはAccessとAxSYMの一方で陽性で、Vidasで陽性の場合 陰性: AccessとAxSYMの両方に陰性である場合、もしくはAccessとAxSYMの一方で陰性で、Vidasで陰性の場合	1) AccessとAxSYMの全体の一致率は95.8% 相対感度97.8%、相対特異度98.1%、陽性的中率96.0%、陰性的中率99.0% 力価を>100mIU/mL、10-100mIU/mL、<10mIU/mLに分け、AccessとAxSYMの一致率を見たところ、>100mIU/mLで88.9%、10-100mIU/mLで76.8%、<10mIU/mLで96.2%であった 2) 51サンプルが解離した結果で、Accessで8例が偽陰性(2例がワクチン接種後、6例がHBV感染回復期)、15例が偽陽性(7例が妊婦、2例が白血病患者、4例が炎症性症候群、1例が腎移植後)であった	1) 抗HBs抗体の検出に関する研究で、方法による差はほとんどない 2) 結果不一致の原因として検体の問題が挙げられる
60	4	Shih LN, et al.	Serum hepatitis B virus DNA in healthy HBsAg-negative Chinese adults evaluated by polymerase chain reaction.	1990	検査精度	HBV-DNA 定量(PCR法)	107人	台湾・National Taiwan University Hospital 外来	男性45人、女性62人 平均年齢44.9歳(範囲: 14-75歳)	肝疾患と関連がない疾患で受診中の患者全員に以下について確認 ①肝疾患の既往歴なし ②輸血歴なし ③肝機能検査が正常 ④少なくとも6カ月間はHBs抗原陰性であった リクルートの時期: 1988年1月~1990年6月	HBV-DNAの検出	107人中8人(7.5%)についてHBV-DNAを検出 HBs抗体、HBc抗体、HBc抗体の保有状況の組み合わせによる検出割合は以下の通り HBs抗体とHBc抗体がともに陽性: 7.4%(5/68) HBs抗体のみ陽性: 0%(0/6) HBc抗体とHBc抗体がともに陽性: 25%(1/4) HBc抗体のみ陽性: 0%(0/9) すべて陰性: 10%(2/20)	1) 無症状かつHBs抗原陰性の者でも、HBV-DNAが検出されることを示している 2) 台湾(中国)は、HCV感染よりもHBV感染の方が主流であるため、結果が日本人にも当てはまるかどうかについては解釈に注意を要する

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
61	4	Gomes SA, et al.	Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions.	1996	検査精度	ELISA法 (PCR法)	20人	ブラジル	HBs抗原陰性者	献血者	HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体	1) PCRの測定方法によりHBV-DNAの陽性率は0~50%に変化する 2) HBs抗体陽性は、方法にかかわらず87~100%変化する	1) HBs抗原陰性者にも、HBV陽性者が存在する 2) HBs抗原のアッセーのみでは、HBV感染偽陰性者を見逃すことがあり得る オカルトHBV感染におけるHBV-DNAを、異なるプライマーを用いたPCRで検出、検討した結果については疑問が残る
62	4	Togashi H, et al.	What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit?	2008	検査精度	-	1) 健康者ボランティア210人 2) 肝疾患368人	-	平均年齢 1) 49.5歳 2) 49歳	1) 健康者ボランティア 2) 通常EIA法でHBs抗原陰性の非B型肝炎肝疾患	HBs抗原陽性率	1) 健康者ボランティアのHBs抗原陽性率は2.86% (6/210) 2) 非B非C肝硬変では7.69%(5/65)、非B非C肝細胞がんでは9.68%(6/62)、C型肝炎では8.96%(12/134)、C型肝炎細胞がんでは10.28%(11/107)であった 3) HBV-DNA陰性の健康者ボランティアには、PCR法で9人に非B型肝炎肝疾患が発見された	1) HBs抗原陽性率は、非B型肝炎に比べて、健康者ボランティアでは有意に低い(p<0.005) 2) 未検出のHBVキャリアの検査へ応用できる可能性がある

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
63	4	Colin C, et al; HEPA TTIS Group.	Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature.	2001	系統的総括	第三世代HCV抗体検査	【対象研究】 132研究から抽出した10研究 第三世代のHCV抗体検査を検討対象としている RIBAまたはPCRを至適基準としている		【対象研究の抽出方法】 1) 抽出時期は不明 2) MEDLINE、Excerpta Medica、マニュアールサーチによる 3) キーワード: hepatitis c, serodiagnosis, sensitivity, specificity	【対象研究の設定条件】 第一、第二世代は除外。第三世代検討対象は透析患者とそれ以外	感度・特異度	1) 第三世代ELISA法での測定結果は、感度が98.9%(95%CI: 94-100)、特異度は100%であった 2) 透析患者を対象としたRIBA3の感度は78.8%(95%CI: 65-89)であった	1) 第三世代HCV抗体検査の感度・特異度を包括的に見たものである 2) 至適基準は統一されていない。PCR以外の方法も含まれている 3) 対象数が少なく、感度・特異度が共に100%の研究が含まれている
64	4	Sherman M, et al.	Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population.	1995	コホート研究	【スクリーニング法】 対象者を6カ月おきに血清AFP、もしくは血清AFPと超音波検査を施行	1,069人 (AFP群: 531人、AFP+超音波検査群: 538人)	カナダ (オンタリオ州トロント地区)	1989年2月~1994年3月に登録されたHBV慢性キャリア、平均年齢39歳(±12歳)、男性65%、アジア系71%	1) 18歳以上 2) トロント近郊の消化器科あるいはGP(一般医)受診者 3) Liver Cancer Screening の広報リクルートに応じた人	1) 肝細胞がん(HCC)の罹患・死亡 2) 感度・特異度	1) 当該コホートの観察期間は平均26カ月(6-60カ月)であった 2) 4%の対象者は初回AFP値20µg/L以上、9%の対象者は初回超音波検査上、局所病変を認めた 3) 3人に初回検査時HCCが指摘され、罹患率は281/100,000HBV慢性キャリアであった 経過観察期間中11人に新規のHCCが指摘され(年あたり発症率470/100,000)、男性に限り発症率657/100,000であった 4) HCCによる死亡を5例に認めた(年あたり死亡率214/100,000) 5) 血清AFP(20µg/L以上)のHCC検出に対する感度は64.3%、特異度は91.4%、超音波検査の感度は71.4%、特異度は93.8%であった	1) 上記スクリーニング法では有意な偽陽性、偽陰性があり、HCCスクリーニングの費用便益効果に疑問を呈するものであった 2) 無作為化比較対照試験(RCT)のためfeasibility studyとして実施。割付方法については詳細不明 3) RCTとして2群の割付はしているが、HCCの罹患・死亡の評価は両群あわせて行っている。また、AFPの感度・特異度も両群あわせて評価である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
65	4	Tong MJ, et al.	Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America.	2001	検査精度	HCVまたはHBV陽性者を追跡、AFPおよび超音波(US)検査をし、その感度・特異度を求める。AFP、USの比較	慢性ウイルス性肝炎患者602人 HC=429人 /HB=160人 /HB+HC=13人	米国・カリフォルニア州パサディナ市のハンテントン記念病院で肝臓センターに紹介された患者	男性356人(59%)、女性246人、白人(35%) 平均年齢51歳(±14歳)	肝細胞がん(HCC)サーベイランスの目的でリスクグループ	感度・特異度	1) AFPは6カ月毎、USは少なくとも年1回施行し、31人がHCCを発症した 2) HCC発見に対するUSの感度は100%、特異度は98%、陽性反応適中度(PPV)は78%。AFPはROC曲線で感度、特異度が最適となる点で、感度65%、特異度90%、これに対応するAFPは13ng/mL位である 3) 血清AFPの上昇は、HCC患者の74%、発症していない者の10%でみられた AFPのPPVは12%以下で、ROC分析による感度は65%、特異度は90%であった 4) USのPPVは78%、感度100%、特異度98%であった HCC発症患者のうち、24人(77%)が、平均16.7±19.4カ月後に死亡した	1) HCCの発見について、AFPの感度・特異度は妥当な成績である しかし、カットオフ値がわが国の成績より低めである点に気になる USについては、非常に良い成績であるが、感度100%という点には疑問がある。 全症例について、死亡あるいは、報告時まで生存中か追跡したとされており、中間期がんはなかったこととなるが、HCCの発見経緯が明確でない 2) USは少なくとも年1回とされているが、その実施状況が不明 全例に対して、CT検査を実施して見逃し例を調べているわけではなく、USで病変がみられた場合、またはAFP値が上昇した場合にのみCT検査を実施していることから、AFP、USの有効性を正しく評価できる研究設計ではない 有効性は水増しされているため、記載されている感度・特異度・PPVの数値は、参考程度と考える必要がある 3) 血清AFPは、感度もPPVも低く、検診に使用すべきではない
66	4	小野寺博義, 他.	肝胆膵超音波地域集検における偽陰性例と一次スクリーニングの精度.	1995	検査精度	超音波検査。読影はビデオテープを用いたダブルチェック	7,022人 (1981年度～1987年度の超音波地域集検受診者)	宮城県	40～69歳、肝疾患の危険因子を保有する住民	除外基準: 一次スクリーニング初回正常者	感度・特異度	肝細胞がんのみを対象とした場合、感度88.9%、特異度99.4%であった	1) 肝疾患だけでなく、胆膵腎など、超音波検診全般で発見される「がん」をまとめている 2) 条件設定を変えて、感度・特異度を計算している 3) 一般集団ではなく、ハイリスク者を対象としている

CQ 5

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
67	5	玉井 真理子, 他.	超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例.	2009	ケースレポート	超音波検査	1人	日本	71歳、男性	鹿児島大学病院 皮膚科受診	Finn chambers [®] 、Scantap [®] or tape [®] を用いたパッチテスト	超音波検査用ゲルに含まれるメチルパラベンによる接触性皮膚炎と診断された	超音波検査用ゲルの添付説明書には「皮膚には無害である」と記載がある。しかし、少数例ながら、超音波検査用ゲルの成分の一部による接触性皮膚炎の報告がある
68	5	Erdmann SM, et al.	Allergic contact dermatitis due to methyl dibromomethyl glutaronitrile in Euxyl K 400 in an ultrasonic gel.	2001	ケースレポート	超音波検査	1人	ドイツ	62歳、男性	RWTHアヘン大学病院 皮膚科受診	パッチテスト	超音波検査用ゲル(Euxyl K 400)に含まれる methyl dibromomethyl glutaronitrile(メチルジブクロモグルタロニトリル)による接触性皮膚炎と診断された	海外における超音波検査用ゲルによる接触性皮膚炎の報告。接触性皮膚炎の原因となる超音波検査用ゲルの成分は複数考えられる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
69	6	Rivera-Sanchez, et al.	Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures.	2005	ケースシリーズ	肝生検 (INRAD 18G Express core needle biopsy system 使用、超音波ガイド下)	153人	米国・Veterans Affairs Medical Center	すべて男性、平均年齢52歳 (範囲: 30-83歳)	2000年1月~2003年2月の期間に、Veterans Affairs Medical Centerで肝生検を施行された者 138人(90.2%)にC型肝炎ウイルス感染あり 対象者全員が、INR≤1.5かつ血小板数>70,000/mm ³	1) 重篤でない合併症: 疼痛、血圧低下、施行後4時間以内に認めた出血で入院加療を要しないもの 2) 重篤な合併症: 輸血を要する出血、気胸、腹膜炎、敗血症、死亡 3) 生検失敗: 採取組織が1cm未満と定義	すべての患者が、生検施行後4時間の経過観察後に退院 ヘマトクリット値の低下は平均1.2% 不利益は①合併症としては疼痛が最多であり28例(18.2%)に麻薬を使用、すべて施行後3時間以内に症状は消失、その他の合併症は認めず ②生検失敗は2例(1.3%)	単施設にて、標準化された方法で施行した肝生検の不利益を評価しており、重篤な合併症はなかったという報告 診療記録のレビューに基づくデータであるが、情報の確度は高いと考える
70	6	Gillmore, IT, et al.	Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London.	1995	ケースシリーズ	経皮的肝生検	1,500人	イングランドおよびウェールズのhealth district 189地区	男性806人、女性694人 年齢中央値60-69歳	イングランドおよびウェールズのhealth district 189地区について、British Society of Gastroenterologyの会員が所属する総合病院を1地区あたり1施設選定 1991年1年間に施行した肝生検のうち、直近の10例を対象として報告依頼 除外基準: 開腹下肝生検、腹腔鏡下肝生検、穿刺吸引肝生検	性・年齢分布、施行目的、施行前検査、施行者の専門性と経験、手術、採取組織の適・不適、合併症、死亡、肝生検の結果がその後の臨床マネジメントにどのような影響したか	回答率79%(1500/189) 1) 肝生検の適応となった原疾患は、慢性肝疾患が563人(38%)で最多、続いて転移性悪性腫瘍507人(34%) 2) 使用した生検針はTru-cut type (Abbott) が66%、その他はMenghini type 62%はブライインドで施行、その他はイメージガイド下で施行(主に腹部超音波) 3) 採取組織のうち、83%はexcellent(優)あるいはsatisfactory(良)であり、不適切は5% 不利益は①出血26人(1.7%): 11人が輸血を要し、1例は開腹手術後9単位輸血、出血の割合が高かったのは、INR延長、ビリルビン高値、血小板低値、施行者の経験が浅い(20件未満)、あるいはTru-cut使用の場合、ブライインド/イメージガイド下、術者の専門性による差は認めず ② 死亡: 明らかに肝生検に関連すると考えられる死亡は2人(44歳: 腹腔内出血、71歳: 胆嚢刺通後の胆汁性腹膜炎、いずれもブライインド肝生検による)、その他、関連が完全に否定できない死亡例は3人(心肺停止、血圧低下、敗血症)、1,500人中の死亡割合は0.13-0.33%	1) 1991年1年間についての調査であり、慢性肝疾患に対する施行例は40%程度、62%はブライインドである しかし、英国の全国調査で対象者が多いことから、不利益に関するデータとしては意義があると考えられる 2) 出血が多かった者の特性を挙げているが、統計学的有意差検定の結果は記載されていない

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
71	6	Piccinino F, et al.	Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies.	1986	ケースシリーズ	肝生検	68,276人	イタリアのすべてのLiver Unitのうち36施設	記載なし	イタリアのすべてのLiver Unitが参加し、過去10年間の肝生検施行件数が400件以上の施設 本研究に同意した36 Liver Unitが参加し、1973~1983年に施行された肝生検について報告を依頼	生検針の種類、合併症を予防するための前処置、合併症、生検施行から合併症発症までの時間、原疾患	いずれの施設も、プロトロンビン時間 $\geq 50\%$ かつ血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ で肝生検を施行 ①生検針の種類別対象者数 Menghini type 60,611人、Tru-cut type 7,372人、Vim-Silverman type 293人 ②原疾患別の対象者数 急性ウイルス性肝炎4,527人、慢性持続性肝炎9,367人、慢性活動性肝炎18,735人、肝硬変22,729人、悪性疾患1,755人、その他11,163人 不利益は①147人(2.2%)に合併症が発症(出血、胸水、気胸、他臓器穿孔、皮下気腫、胆汁性腹膜炎、敗血症、ショック、麻酔薬に対する反応、針が折れた) [使用針別]Menghini type 120人(2.0%)、Tru-cut type 26人(3.5%)、Vim-Silverman type 1人(3.4%) [原疾患別]急性ウイルス性肝炎2人(0.44%)、慢性持続性肝炎22人(2.34%)、慢性活動性肝炎52人(2.78%)、肝硬変52人(2.29%)、悪性疾患5人(2.85%)、その他14人(1.25%) ②死亡は6人(0.009%)、すなわち発生頻度は100,000件あたり9件、すべて腹腔内出血による死亡 [使用針別]Menghini type 3人、Tru-cut type 3人 [原疾患別]肝硬変3人、悪性疾患3人	1) 1970~80年代の調査であるが、対象者が多く、不利益に関する基礎データとして参考になると考える 2) 報告された症例が系統的な手法で選定されていたかどうかは不明であり、症例の基本特性に関する情報も不十分
72	6	Myers RP, et al.	Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies.	2008	横断研究	経皮的肝生検	1994~2002年の9年間にわたって4,275件の肝生検(3,627人)	カナダ(アルバータ州カルガリー地区)	男性43%、年齢中央値50歳 9年間で変遷があるが、最終的に9割以上を放射線科医が生検を実施した(おそらく画像補助下で生検)	カナダ・アルバータ州カルガリー地区の公的保険加入住民(加入率99%)除外基準: 止血機能低下を伴う肝硬変・肝がん合併例	合併症発症率	32人(0.75%)が一定以上の偶発症を発症[疼痛22人(69%)、出血15人(47%)、血圧低下8人(25%)、発熱3人(9%)、死亡6人(19%)] 対処として、輸血11人・輸液10人・手術3人・血管塞栓術2人・痛覚麻酔21人 偶発症発症例と非発症例では、放射線科医の実施率で差はなかった(91% vs. 94%) 不利益は死亡6人(0.14%)、うち大量出血5人・誤飲性肺炎と心不全1人	健康保険データベースを用いて全数把握している わが国での推定肝生検死亡数とはかけ離れた異常に高い死亡合併症率 「肝生検では死亡合併症がある」との解釈にとどめる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
73	6	Vivas S, et al.	Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases.	1998	ケースシリーズ	外来に おける 経皮的 肝生検 (手法の 記述あり) と同一 時期に 行われた 入院 での肝 生検を 比較 生検後4 時間安 静で問 題なけ れば重 宅で	外来肝 生検264 人(対照 群:入院 肝生検 114人)	スペイン (オビエ ド)	男性65%、年齢中央値42歳 生検対象疾患: ウイルス性肝炎66%、原発性胆汁性肝硬変7%、アルコール性肝臓病5%、その他の(自己免疫性疾患、リンパ腫など)	スペイン・オビエドの単一医療機関での単年度での成績 除外基準: 肝腫瘍	偶発症発症率	264人中、合併症による入院が5人(血腫1人、疼痛3人、重度の低血圧1人) 帰宅者のうち18%が持続痛あり 83%は24時間以内に通常の生活に戻った 合併症の発症率は入院肝生検と差がなかった(1.9% vs. 1.7%)	1) 引用している偶発症の率は0.9-3.7%(1978-1995年) 2) 日本の報告を引用。18%に内出血がみられたが、痛みを伴ったのは2%であったとしている
74	6	Sugano S, et al.	Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to True-cut needle liver biopsy.	1991	無作為化比較対照試験	肝生検 (方法の 記述あり)	ブライト生 検45例 ラパロ 下生検 75例	日本・関東 2医療 機関	ブライト生 検: 24-72歳 ラパロ下生 検: 22-74歳 疾患構成 は、肝炎、 脂肪肝、ア ルコール性 肝障害、肝 炎後肝硬変 など	関東の2医療機関の受診者である肝生検対象者とブライトで無作為割付 除外基準: 腹水のある場合	生検前後の 血腫の出現 率	1) 血腫の出現率は、ブライトで9人(20%)、ラパロ下で13人(17%)と同様(全体で18.3%) 2) 死亡例はなし	患者は複数の疾患で構成され、血腫の出現率は、その構成割合と患者の特徴によって変わる可能性があると思われる。よって、合併症の発症率は疾患ごとに評価することが望ましい

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
75	6	Catelli, et al.	Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complications rate by routine ultrasound assessment of puncture site.	1996	ケースシリーズ	肝生検	753人	イタリア	未記載	イタリアのCasa Sollievo della Sofferenza病院、慢性肝疾患が疑われる患者 除外基準: 血小板数40,000/mm ³ 未満あるいはプロトロンビン活性40%未満	偶発症発症率	1) 745人/753人の患者で病理学的に適切なサンプルが得られていた 2) 不利益: 出血性合併症1人(0.13%)・徐脈3人・痛み3.5%・血腫0.9%・死亡例なし 3) 出血のある1人については、手術や輸血を行う必要はなかった	1) 本研究の偶発症発症率は0.13%(0.21-5.9%)であり、先行研究に比べて低い 2) 先行研究における生検による死亡率は0-0.33%であった
76	6	Froehlich, et al.	Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland.	1993	ケースシリーズ	肝生検	3,501人	スイス	記載なし	スイス全土の80床以上の病院に入院し、びまん性肝疾患の診断目的に肝生検を施行された患者	偶発症発症率	1) 280病院へアンケート調査票を発送し、252病院から回答があった(回答率90.0%) 2) 回答者165人のうち、3,501件の肝生検が実施されていた 3) 偶発症発症率0.31%(腹腔内出血5人・気胸3人・胆汁性腹膜炎1人・needle rupture1人) 4) 死亡3人(0.08%)	1) 消化器専門医と内科医の成績を比較し、経験の影響を指摘している 2) 対象病院を限定している 3) 代表性には問題を残す

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
77	6	van der Poort en D, et al.	Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital.	2006	ケースシリーズ	24年間に肝生検を行った症例を集計し、全体のうち、超音波ガイド下生検は62%、外来患者は46%を占める	1,398人 (1986~1995年: 444人、1996~2005年: 954人)	オーストラリア11施設	計1,398人: 入院213人、外来799人、一晩入院204人、男性67%、女性33%、年齢18~88歳(中央値43歳)アジア系59.6%(1996-2005年分)全体で外来患者66% C型肝炎(37.8%)、B型肝炎(26.4%)、肝機能検査異常(22.2%)	1996~2005年にConcord Repatriation General Hospitalで肝生検を受けた一連の者、および以前に収集した1986~1995年のデータ 除外基準: 細針生検・外科で実施されたもの、および診療録が残っていないなかった188人	偶発症発症率: 以下に2分類 Minor(軽症: 痛み、悪心、嘔吐、血管迷走神経反射) Major(重大な偶発症: 出血、血圧低下、ヘモグロビン値20g/L以上の低下、胆汁性腹膜炎、臓器穿孔、死亡)	1990年以降は超音波ガイド下に生検を行った 軽症の偶発症は166人(13.6%)、重大な偶発症は出血10人、胆汁漏出1人、腸穿孔1人であった 死亡は3人(0.25%)でいずれも出血によるものであった 血小板数100×109/L以下、プロトロンビン時間16秒超など出血傾向のある症例に生検を行った74件では、重大な偶発症の出現が7件(9.8%)と有意に高率であった 軽症の偶発症の発症率は、最初の10年間の18.5%と比較して、直近10年間は10.8%で、統計的に有意に減少していた 重大な偶発症の発症率は、最初の10年間の1.35%と比較して、直近10年間は0.78%と減少していたが、統計的に有意ではなかった(P=0.508) 直近10年間で最も一般的な軽症偶発症は、生検周辺部または肩先の痛み(63.9%)であった	1) 24年間1,398人の集計で、肝生検により出血、臓器穿孔、死亡とあった重大な偶発症が起る頻度は1%、死亡は0.25%であった。肝生検の実施には十分な注意が必要である 2) 重大な偶発症の発症率は1%と他施設(0.32~0.59%)より高い
78	6	Lind or KD, et al.	The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy.	1996	無作為化比較対照試験(精査)	生検の安全性についての超音波(US)の有用性およびTru-cut針と自動生検針の比較をするため、US実施の有無、生検針の選択をランダムに割り付けて検討	836人(489人ロチェスター、347人バルセロナ) (1) Tru-cut針でUSガイドなし204人(2) Tru-cut針でUSガイドあり216人(3) 自動生検針でUSガイドなし209人(4) 自動生検針でUSガイドあり207人	米国(ミネソタ州、ネブラス州、コロラド州、テキサス州、カリフォルニア州)	適応基準: メイヨー・クリニック(米国・ミネソタ州)489人、Hospital Clinico y Provincial de Barcelona (スペイン・バルセロナ)347人の肝生検を受けた患者で、血小板数、ヘモグロビン量、プロトロンビン時間において一定の基準を満たし、出血傾向、腹水がない者 除外基準: 肝臓移植患者、以前に肝生検で偶発症発症または組織が採れなかった者、肝腫瘍が疑われる者、肝右葉に血管腫がある者。血小板数50,000×10 ⁹ /L以下、ヘモグロビン値10g/dL以下、プロトロンビン時間3秒以上遅延、出血傾向が不明、腹水がある者 リクルートの時期: 1992年1月~1994年1月 追跡期間: 以下の場合、入院。生検後15分時点で術前に比べ血圧が40mmHg以上低下、最高血圧80mmHg以下、脈拍が術前の25%以上増加 / 術後2時間時点で激しい痛みがある / 3時間経過後観察後、起立時に血圧が30mmHg以上低下、最高血圧80mmHg以下	偶発症発症率(出血、痛み、血圧低下、気胸、入院または処置の必要性)	1) 入院は1.3%(11人/836人)、USガイド下で2人、USなしで9人(P=0.04) 2) 出血または血圧低下は、USガイド下で9人、USなしで18人(P=0.07) 3) 手術を必要とする偶発症はUSなしで1人。死亡はなかった 4) 治療を要する痛みの発生は、USガイド下で37%、USなしで50%(P=0.003) 5) ロジスティック回帰分析の結果では、バルセロナのUSガイド下(さらに自動生検針よりもTru-cut 針)で痛みの減少がみられた 両地域をまとめても、USガイド下において、自動生検針よりTru-cut 針で、痛みの減少がみられた(P<0.005) 6) 2種類の針では、入院を要する偶発症の発症率、治療を要する痛みの発生に違いがなかった 7) 遅発性の偶発症は少なく、生検12時間後に、痛み止めでもモルヒネを必要とした患者が1人だけであった	1) USガイドがない場合と比較して、USガイド下で肝生検を実施することにより、痛みの発生や入院を要する偶発症の発症を減らせる可能性がある 2) 無作為割付の方法に関する記述がないが、4グループの特性は均一性が保たれている	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
79	6	Montalto G, et al.	Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure?	2001	ケースシリーズ	肝生検	1,581人	イタリア 1医療機関	1993~1999年に受診した外来患者1,318人、入院患者263人	適応基準: 血液凝固薬の検査が正常範囲内のもの(外来対象) 除外基準: 腹水、脳症、黄疸、凝血異常、高齢者	偶発症発症率(死亡、出血)	1) 死亡は外来患者0人、入院患者1人 2) 輸血を要する出血は外来患者0人、入院患者1人 3) 麻酔を要する疼痛は外来患者15.9%、入院患者15.2% 4) 血腫は外来患者3人、入院患者1人 5) いずれも外来患者、入院患者で有意差なし	1) 対象を規定して実施すれば、外来での検査は可能 2) 1医療機関の報告でサンプルが小さい
80	6	A nation-wide survey of liver biopsy--is there a need to increase resources, manpower and training?	Chua SY, et al.	1994	横断研究	【介入方法】 横断研究(医師への質問形式)	364人	イギリス	記載なし	過去1カ月の間の肝生検数、使用した針の種類、INR値、血小板数、過去2年間の偶発症発症率	偶発症206例(輸血を必要とする出血性ショック80例、ラパロ腹膜炎30例、血痰・気胸53例、死亡19例) 回答者の95%は偶発症を経験していなかった 肝生検20例以上/月実施の場合に偶発症の経験が多かった 死亡率5.2/10,000、偶発症発症率5.6/1,000	画像補助を用いない盲目的生検が多い時代のデータであり、肺を穿刺しているケースも多い 肝生検では死亡偶発症があるということを示すものの、死亡率が極端に高い 報告は過去2年間の成績で、自己申告に基づいており、正確性と客観性に疑問が残る	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
81	7	Camà C, et al.	Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach.	2001	系統的総括無作為比較対照試験(RCT)・対照群を設けたコホート研究]	インターフェロン(IFN)のみの治療	1) HCC関連は3RCTと11非RCT、対象者3,109人、肝細胞がん(HCC)発症356人 2) HBV関連は7非RCT、対象者1,505人、HCC発症122人		C型・B型慢性肝炎による肝硬変患者	1) MEDLINE(1985~1999年)より以下のキーワードで抽出 キーワード: hepatocellular carcinoma, interferon, cirrhosis, clinical trial, cohort study 2) 学会抄録(1995~1999年)を対象とし、追加的にマニキュアルサーチも行った 適応基準: ①RCTあるいは非RCT ②HCC発症をエンドポイントとした研究	HCC発症	1) IFN治療による発がん抑止効果は、C型肝炎のSVR(ウイルス学的着効)により明確に認められる 2) HCVおよびHBV肝硬変患者においては、治療によりHCC罹患率がそれぞれ12.8%(95%CI: 8.3-17.2)、6.4%(95%CI: 2.8-10.0)減少した 3) HCV患者においては、SVRを得た患者でのHCC罹患率はnon responderより低い(RD: 11.8%, 95%CI: 5.9-14.2) 4) 無治療者のHC関連HCC罹患率は6.8-37.7%であった	1) C型・B型両者の肝炎ウイルスにつき、効果については研究による不均質性がある。ヨーロッパの研究に限定すると均質になるが、HBV肝硬変でのHCC罹患率減少効果は有意ではない 2) IFN治療による発がん抑止効果は、C型肝炎では認められるが、B型肝炎では明らかではない 3) IFN単独治療のみで、かつ非RCTも含め、RCT論文は3つのみであった
82	7	Sung JJ, et al.	Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma.	2008	系統的総括対象となる研究 方法: 無作為比較対照試験、コホート研究、症例対照研究	1) インターフェロン(IFN)[ペグインターフェロン(PEG-IFN)を含む] 2) 核酸アナログ(主にラミブジン)	1) IFNの治療効果: 2,742人 2) 核酸アナログの治療効果: 2,289人		1) 適応条件: ①対象者についてB型慢性肝炎が確認されている ②IFN(PFG-IFNを含む)あるいは核酸アナログ(ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テルビブジン)のいずれかについて治療効果が評価されている ③無作為化比較対照試験の場合は、比較群としてプラセボ群あるいは抗ウイルス療法なし群が設定されている、コホート研究あるいは症例対照研究の場合は、比較群として抗ウイルス療法なし群が設定されている ④追跡期間中の肝細胞がん(HCC)発症が確認されている 2) 除外条件: ①英文の要約がない ②ヒト集団を対象としていない ③結果指標としてHCC発症を評価していない 3) その他の条件: 同じ対象集団から複数回にわたって結果が発表されている場合、最新の結果を採用	B型慢性肝炎関連のHCC	1) IFNの治療効果: 研究間で統計学的に有意な異質性を認めなかったため、固定効果モデルを使用、Pooling後の相対リスクは0.66(95%CI: 0.48-0.89)、治療後に発がんのリスクは34%減少することが示された 早期の肝硬変あり・肝硬変なしで層化した場合、早期の肝硬変を有する者でのみ有意な予防効果を検出 2) 核酸アナログの治療効果: 研究間で統計学的に有意な異質性を認めため、ランダム効果モデルを使用、Pooling後の相対リスクは0.22(95%CI: 0.10-0.50)、治療後に発がんのリスクは78%減少することが示された 早期の肝硬変あり・肝硬変なし、薬剤耐性の有無で層化した場合、いずれの層でも有意な予防効果を検出 HBe抗原陽性の有無で層化した場合、HBe抗原陽性者でのみ有意な予防効果を検出 3) 感度分析: 対象研究の質を5段階評価(スコア: 1-5、5が最高評価)し、質が高いと思われる研究(スコア3以上)に限定した感度分析を実施 IFN治療については有意な予防効果を検出(相対リスク: 0.64、95%CI: 0.44-0.93)、核酸アナログについては対象研究数が少なかったため感度分析は実施しなかった	1) IFN、核酸アナログともに、B型慢性肝炎関連のHCCに対する有意な予防効果があり、核酸アナログの方がより高い効果を示した 2) 薬剤の種類別に検討されていないため、IFNの効果解釈する際は注意が必要である。核酸アナログについては、対象研究で扱っている薬剤の種類からみるとラミブジンの効果と解釈しては問題ないと考えられる 3) 本来は、無作為化比較対照試験のみ対象にメタ・アナリシスを実施すべきだが、該当する研究数が少なかったため、コホート研究と症例対照研究を含めざるを得なかった 4) 論文で、症例対照研究の記述についても「抗ウイルス療法なし群」「追跡」という語句が使用されており、コホート研究と厳密に区別されていない印象がある 5) 論文の質も評価した上で採用を決定している	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
83	7	Miyake Y, et al.	Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatitis B virus infection.	2009	系統的総括	インターフェロン(IFN)	8研究 1,303人 1) 無作為化比較対照試験 (RCT)3 研究、 非RCT5 研究 2) 欧州3 研究、 日本3研 究、タ イ1研 究、台 湾1研究	-	キーワード =hepatitis B, interferon, HCC	PubMedで1998年1月~2007年12月検索 適応基準: 1) IFN治療・非治療を比較した臨床試験 2) 検討対象にHCV陽性・HIV陽性を含む場合は除外 3) エンドポイントには肝細胞がん(HCC)発症 4) 非治療群のHCC発症	HCC発症	1) HCC発症は治療群で有意に低かった (RD: -5.0%; 95%CI: -9.4 - -0.5) 2) アジアの報告に限定した場合、さらに予防効果は増加した (RD: -8.5%; 95%CI: -13.6 - -3.6)	1) PubMedから8文献のメタ・アナリシス。出版バイアスなどを考慮しなければならぬ 2) 対象8研究のIFNの治療期間、追跡期間のバラツキが大きい 3) IFNはαとβが混在し、投与量もバラツキが大きい 4) HBV-DNA レベルや遺伝子型については解析していない
84	7	Lin SM, et al.	Long-term beneficial effect of interferon in patients with chronic hepatitis B virus infection.	1999	無作為化比較対照試験(治療)	インターフェロン(IFN)治療群のうち、31人はIFN単独、36人はIFN投与後プレドニゾン追加を行った	IFN群(31人)32±8歳、肝炎罹患32±29カ月 IFN+プレドニゾン群(36人)31±6歳、肝炎罹患41±36カ月 対照群(34人)32±6歳、肝炎罹患41±58カ月	台湾(台北市)	IFN群(31人)32±8歳、肝炎罹患32±29カ月 IFN+プレドニゾン群(36人)31±6歳、肝炎罹患41±36カ月 対照群(34人)32±6歳、肝炎罹患41±58カ月	17~55歳 Hbe抗原陽性男性、病理学的に慢性肝炎の診断が確定している 適応基準: Liver Research Unit 除外基準: セロコンバージョンしている患者 追跡期間: IFN群 6.9±3.2年 IFN+プレドニゾン群 7.8±2.8年 対照群 7.4±2.4年	肝硬変・肝細胞がん(HCC)の罹患・死亡	1) 治療群のうち、セロコンバージョンありの24人からは1人(4.2%)、セロコンバージョンなしの36人からは7人(19.4%)の肝硬変が発症した。対照群は、セロコンバージョンありの8人からは0人、セロコンバージョンなしの21人からは5人(23.8%)の肝硬変が発症した(P>0.05) 2) 治療群67人から、HCC1人(1.5%)発症、対照群34人からHCC4人(12%)発症(P=0.043) 3) 治療群の死亡は1人、非治療群の死亡は4人。10年生存率は治療群98%、非治療群85%であった	1) 割付方法が不明(他の文献で報告したとの記載のみ、治療の2群の割付方法も不明 2) 介入対象数が不明であり、割付原理の法則に基づく解析かどうか確認できない 3) 治療は2群に分けているが、解析は両者を一括している

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
85	7	International Interferon-α Hepatocellular Carcinoma Study Group.	Effect of interferon-α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study.	1998	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療群の4.2%(160人)はIFNα-2a、28%(107人)はIFNα-2b、他IFNα]	治療群281人、対照群356人	イタリアおよびアルゼンチンの多施設	ウイルス性(B and/or C)の肝炎、Child-Pugh A レベルの肝硬変治療群の適応基準: C型慢性肝炎 対照群の適応基準: 非IFN治療者の対照群抽出の基準日(治療群に対しては対照群抽出の基準日): エントリ期間内	適応基準: イタリアおよびアルゼンチンの21医療機関での共同研究 除外基準: 非代償性肝硬変、ウイルス以外による肝疾患、マッチングできなかった事例 追跡期間: 年1回以上フォローし、3年間以上	肝がん発症	1) 肝細胞がん(HCC)発症は、治療群10.3%(29/281)、対照群18.5%(66/356)であり、対照群のリスク比は1.99(95%CI: 1.09-3.64)であった 2) HCC感染者のHCC発症は、治療群9.1%(21/232)、対照群18.5%(48/259)でリスク比は3.14(95%CI: 1.46-6.80)であった 3) HB感染者のHCC発症は、治療群16%(8/49)、対照群19%(18/97)で、リスク比は0.98(95%CI: 0.33-2.92)であった	1) IFNαはウイルス性肝炎、代償性肝硬変患者の肝細胞がん発症の確率をおよそ半減させる。具体的には、C型肝炎患者には効果的だが、B型肝炎患者には根拠がなく、IFN治療ではそれらを峻別して対象者を考える必要がある 2) 内的妥当性として、選択バイアス、レトロスペクティブ手法による潜在的バイアスが除去できているかどうかの問題はある 3) 交絡に対しての配慮はみられ、結果については信頼できる 4) イタリアおよびアルゼンチンの2国間における多くの施設での研究だが、日本人が含まれておらず、人種、生活習慣の差もあり、外的妥当性は慎重な見方が必要である
86	7	Nishiguchi S, et al.	Randomised trial of effects of interferon-α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis.	1995	無作為化比較対照試験(RCT)(治療)	インターフェロン(IFN)α 6MIU	90人(治療群45人、対照群45人)	大阪府・大阪府立大学医学部附属病院	治療群: 男女比28人/17人、平均年齢54.7±5.8歳 対照群: 男女比23人/22人、平均年齢57.3±6.9歳	1) C型肝炎診断例 2) 肝機能障害あり、HBs抗原陰性、アルコール常飲なし、自己免疫障害なし、腹水なし、脳症なし リクルートの時期: 1988年1月~1992年6月 追跡期間: 2~7年	肝細胞がん(HCC)発症	1) HCC発症19人: 治療群2人、対照群17人であった(P=0.002) 2) 対照群と比較した治療群のリスク比は0.067(95%CI: 0.009-0.530)であった 3) 治療群に死亡例はなかったが、対照群では5人が死亡し、うち2人は食道静脈瘤破裂、2人はHCCの進展が原因であった 不利益: 血小板減少(<50,000/μL)、熱発、インフルエンザ様症状	1) 日本でのIFN治療に関するRCT: IFN治療によるHCC発症抑制効果 2) サンプル数が極めて小さい。ただし、80%パワーで必要サンプル数を計算し、それに見合うサンプルは収集している

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
87	7	Azzaroli F, et al.	Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis.	2004	無作為化比較対照試験(RCT)(治療)とコホート研究	HCV陽性の肝硬変例、インターフェロン(IFN)ナリハビリン(RBV)例の対照群と無治療の対照群の追跡	未治療の肝硬変60例を、IFN α-2b+RBV治療群30例(TG: treatment group)と治療をしない対照群30例(CG: control group)に無作為に割り付けた。これは別に1年間観察した患者を追跡した。	イタリア・ボローニャ大学	対象: 60人(男性35人、女性25人)、55.7±1.7歳 OTCG群: 男性27人、女性14人、55.0±1.1歳	適応基準: 肝生検および生化学検査、超音波検査で肝硬変と診断された症例 組織学的および生化学的検査によって、HCVに関連した肝硬変であると診断され、超音波検査によって門脈圧亢進の徴候がみられた患者 追跡期間: 5年間	原発性肝細胞がん(HCC)の発症	1) 治療(TG)群は1年間IFN+RBV治療を行い、効果のない群および再発例にはさらに6カ月間治療した 2) OTCG群のIFN治療終了後6カ月の検査で、19人に効果があり、うち8人が継続効果(SR)であった OTCG群ではIFN治療後にAgNOR-PI(Ag stained nucleolar organizer region -proliferative index)の有意な低下が認められた 3) AgNOR-PI>2.5%の例のHCC発症は9/35(26%)であったのに対し、AgNOR-PI<2.5%の例では2/66(3%)と有意に低率であった 4) HCCの発症はTG群からはなし、CG群から9人、OTCG群のnon-responder(非応答者)から2人であった 生存率はTG群とCG群(P<0.003)、OTCG群とCG群(P<0.004)の間に有意差を認めた 5) 対照(CG)群のHCC発症率は年間5%であった 6) 不利益については、TG群でIFN、RBVを減量した例がある	1) RCTとなっている2群の比較と、既存の1群とRCTの対照群の比較という組み合わせ。結果は同列で比較している。一部は両者をあわせての解析である (AgNOR-PI), RCTのみの結果とはいえず、サンプリングサイズも小さい 2) IFN+RBV治療群と無治療の対照群の追跡で、HCCの発症は治療群で有意に低率であった(RCT部分) 3) IFN単独治療群との間にも差がみられたが、RBVの効果とは断定できない 4) RCT部分では性とAgNOR-PIで層別化して割り付けしたが、方法は記載なし。盲検かどうかについても不明
88	7	Benvengù L, et al.	Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis.	1998	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療	総対象者数189人(治療群88人、非治療群101人)	イタリア	ウイルス性代償性肝硬変患者: 男性122人(64.5%)、女性67人(35.5%)、平均年齢58.2±8.2歳(範囲: 36-75歳) HBs抗原陽性28人(14.8%)、HCV抗体陽性152人(80.4%)、HBs抗原とHCV抗体ともに陽性9人(4.8%) 治療群: 男性59人、女性29人、平均年齢56.7±8.0歳 非治療群: 男性63人、女性38人、平均年齢59.5±8.3歳	適応基準: イタリアの1施設で1986-1993年にかけて対象者登録。採用基準は①肝生検で肝硬変と診断 ②Child-Pugh分類A ③B型あるいはC型肝炎ウイルス感染と診断 除外基準: 非代償性肝硬変、アルコール依存症、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫疾患、原因不明の疾患 追跡期間: 1986-1993年 平均追跡期間71.5カ月(範囲: 23-125カ月); IFN治療群71.9カ月、非治療群71.4カ月	1) Child-Pugh分類による肝硬変のステージ進展 2) 肝臓がん(HCC)発症 3) 肝硬変患者の生存率	1) Child-Pugh分類による肝硬変のステージ進展 2) HCCは治療群で5人(5.6%)、非治療群で27人(26.7%)、肝疾患関連死亡あるいは肝移植は治療群で3人(3.4%)、非治療群で20人(19.8%)について確認された(P<0.001, P<0.005) 3) 多変量解析の結果、すべての評価指標についてIFN治療の有意な効果を検出した 4) 肝炎ウイルスの種類の検討では、HBs抗原陽性者に限定した場合、一方、HCV抗体陽性者に限定した場合は、すべての結果指標について有意差を認めた 5) 肝硬変の進展、肝移植についてはSVR(ウイルス学的著効)に至らなかった例のみに認められる。HCC発症はSVRに無関係であった	1) ウイルス性代償性肝硬変患者を対象とし、IFNの治療効果を検出した後ろ向き観察研究であり、3つの評価指標すべてについて有意な治療効果を認めた 2) 比較ハザードモデルを用いているが、多変量解析の結果が相対危険(95%CI)として示されていない(回歸係数、標準誤差、P値のみ提示) 3) 肝炎ウイルス別のサブグループ解析の結果は、カイ二乗検定あるいはFisherの直接確率検定によるものであり、多変量解析ではない

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
89	7	Yoshida H, et al.	Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy.	1999	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療を受けた2,400人のうち84%はIFNα、14%はIFNβ、2%は両者の組み合わせを受けた治療総量中央値: 480 MU (first quartile, 324 MU; third quartile, 702 MU) 治療期間中央値: 160日(first quartile, 94日; third quartile, 168日)	2,890人の慢性C型肝炎患者で肝生検を受けた者(治療群2,400人、非治療群490人)	日本・研究参加8医療機関	治療群: 男性1,531人、女性869人、平均年齢49.5±11.3歳 非治療群: 男性270人、女性220人、平均年齢53.6±11.2歳	適応基準: 研究参加8医療機関で1986年およびそれ以降に肝生検を受けたC型慢性肝炎患者 除外基準: 3,223人から他の医療機関へ紹介された161人と、追跡期間が1年未満の172人 平均4.3年間の追跡期間中に定期的医学検査でフォロー	肝細胞がん(HCC)発症	1) HCC発症: 治療群 1.10%(89人/2,400人)、非治療群 3.17%(59人/490人) (P<0.01) 非治療群では、肝線維化の程度に応じてHCCが発症 2) 年間発症率はF0・F1の線維化群では0.5%、F4群からは7.9% 治療群と非治療群では累積発症率が、F2線維化群(P=0.0128)とF3線維化群(P=0.0011)において、有意に異なっていた 3) 多変量解析では、IFN治療ではHCC発症のリスクが有意に低下しており(調整オッズ比0.516, 95%CI: 0.358-0.742)、ワイルソンの反応が持続している群において(リスク比0.197, 95%CI: 0.099-0.392)、特にALTが持続して正常値を示している群(リスク比0.197, 95%CI: 0.104-0.375)、また、ALTが正常上限2倍より低い群(リスク比0.358, 95%CI: 0.206-0.622)において低下していた	1) 日本における多施設共同研究。IFN治療によりHCC発症が有意に減少した 2) 線維化のレベルによりリスクを検討している。線維化が進むとリスクが増大する 3) F0・F1ではIFNの治療効果はほとんどないが、非治療群の長期追跡ではHCC発症が増加する 4) HCV遺伝子型とHCC発症の関連は検討していない

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
90	7	Valla DC, et al.	Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial of interferon alfa-2b versus no treatment.	1999	コホート研究一部、無作為化比較対照試験(RCT)(治療)	インターフェロン(IFN)治療[IFNα-2b、3,000,000単位を週3回、24週投与]	99人(IFNα-2b治療群47人、非治療群52人)	フランス8施設	男女比: 男性1.55/女性2.36 平均年齢: 治療群56歳、非治療群57歳	適応基準: ①年齢18~75歳 ②書面による同意取得 ③登録前1年以内に施行した肝生検で肝硬変と診断 ④肝酵素が正常上限の2倍を超えている ⑤HCV抗体(第二世代)陽性 ⑥その他の慢性肝疾患なし(特にB型肝炎と鉄過剰に起因するもの) ⑦その他の重篤な併発症がなく、HIV感染なし ⑧血小板数 $>50 \times 10^3/\text{mm}^3$ かつ白血球数 $>1,200/\text{mm}^3$ ⑨IFN治療歴なし リクルート時期: 1993~1995年 追跡期間: 1993~1997年(RCTは4週毎に72週まで追跡、1997年9月時点で後ろ向き調査)	RCT[主要評価指標] 治療終了時の生化学的反応(第44週、第48週時点でのAST・ALTの正常化)に二次評価指標[Q肝組織所見の変化②肝コラーゲン含有量の変化③持続性生化学的反応(第48~72週の期間、肝酵素の値が正常)④アルブミン、ビリルビン、プロトロンビン時間、AFPの間、AFPの増加⑤門脈圧の変化⑥治療後の向き調査⑦非代償性肝硬変(出血、腹水、肝性脳症)⑧肝細胞がん(HCC)⑨死亡	1) 治療終了時、47人中6人に生化学的反応がみられたが、持続性生化学的反応がみられたのは2人だけであった 2) 治療群と非治療群では、アルブミン、ビリルビン、プロトロンビン時間、組織の活動性、肝線維化量に差を認めなかった 3) HCC発症は治療群5人、非治療群9人、非代償性肝硬変発症は治療群6人、非治療群5人、死亡は治療群10人・非治療群7人であった。3年間の観察では差を認めなかった 不利益: IFNによる有害事象は治療群の87%に出現(症状などの詳細は記述なし) 有害事象のため、3人は治療中止、5人は研究同意撤回調査を行っている	1) 対象がHCV抗体陽性者であり、HCV-RNA陰性者も含まれている可能性がある 2) RCTの主要評価指標は肝硬変に対するIFN治療効果であるが、持続性生化学的反応で評価されている 3) RCTの追跡は72週で終了しているが、非治療群は経過観察後にIFN治療を行っている。追加検討として、1997年9月時点で後ろ向き調査を行っている

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
91	7	Mazzei et al.	Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis.	1996	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療 (IFNa)	総対象者数347人 (治療群227人、非治療群120人)	イタリア	ウイルス性代償性肝硬変患者、男性213人、平均年齢51歳。 HBV感染あり/HCV感染ありの対患者数はそれぞれ、治療群34人/193人、非治療群28人/92人(HCV感染については、登録開始当時は多くの対患者が非A非Bの肝硬変と診断されており、追跡期間中にHCV第二世代交代で陽性を確認) 両群HBV感染・HCV感染ともに年齢に有意差なし	適応基準: イタリアのI施設で対象者登録。①肝生検で肝硬変と診断 ②HBVあるいはHCV感染あり ③代償性肝硬変(Child-Pugh分類A) 追跡期間: 1984~1994年 平均追跡期間: [治療群] HBV感染あり49カ月/HCV感染あり32カ月、[非治療群] HBV感染あり48カ月/HCV感染あり34カ月	肝細胞がん(HCC)発症	1) HCC発症は20人について確認(HBV6人/HCV14人) 2) HCC発症の危険因子は男性(RR=9.6, P<0.007)、IFN未治療(RR=4.4, P<0.02)であった 3) IFN無効例ではHBV、HCVに關係なく発がんを認めた 4) HCC発症に対する「IFN治療なし」の調整ハザード比は4.4 (95%CI: 1.5-13.5)、肝炎ウイルス別に層化すると、HBV4.9 (95%CI: 0.2-95.2)/HCV4.0 (95%CI: 1.2-13.5) 5) 年齢・性別・飲酒歴・喫煙歴を調節し、治療群と非治療群をマッチさせた場合、IFN著効例では発がん予防となる	1) HCVのIFN治療効果がウイルス排除でなく、ALTの正常化で評価されている 2) ウイルス性代償性肝硬変患者を対象としたIFNaの治療効果。HCCの有意な抑制効果は、HCV感染者でのみ抽出した 3) 「HBV感染者では女性のHCC発症がなかった」と記載されている 4) 「肝炎ウイルス別の層化解析で「性」を説明変数に含めている。そもそも、モデルが適合していないと考えられる 4) HBV感染者の対象数が小さい
92	7	Ikeda et al.	Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center.	2006	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療(初回治療 IFNa 1,238人、IFNβ386人、両者30人)	2,166人 (治療群1,654人、非治療群512人)	東京都・虎の門病院	治療群: 男性67.1%、平均年齢50歳 非治療群: 男性60.7%、平均年齢53歳	適応基準: ①HBs抗原陰性 ②第二世代のHCV抗体陽性 ③肝生検で慢性肝炎と診断 除外基準: 登録時に肝細胞がん(HCC)発症が疑われた者、HBV重感染者 追跡期間: 1970~2004年(慢性肝炎と診断された日から2004年5月1日まで) 平均追跡期間: 10.7年(範囲: 0.1-33.6)	HCC発症・死亡	1) 追跡期間を通してのHCC発症は、治療群5.8%(96人/1,654人)、非治療群20.1%(103人/512人)であった 2) 観察5年目のHCC発症は、治療群2.6%、非治療群4.6%、10年目は治療群5.8%、非治療群12.7%、15年目は治療群13.9%、非治療群23.9%であった(P<0.0001) 3) HCC発症リスクはF1に比しF2-F3で8.68(95%CI: 5.08-14.81)、γ-GTP<50に比し≥50で2.64(95%CI: 1.58-4.42)、女性に比し男性で2.38(95%CI: 1.56-3.70)であった 4) 追跡期間内の全死因死亡は治療群3.1%(52人/1,654人)、非治療群12.5%(64人/512人)であった	1) 慢性C型肝炎患者を対象に、IFN治療のHCC発症抑制効果を示した研究。観察研究であるが、日常臨床の現実に即したわかりやすい検討である 2) IFN治療には複数回投与も含まれている(2回: 240人、3回以上: 56人) 3) 全死亡をエンドポイントとした結果も示されているが、生存解析の結果のみ文章として記載されており、主要結果指標ではない 4) 223人(10.3%)は追跡不能例

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
93	7	Shiraori Y, et al; Tokyo Chiba Hepa titis Research Group.	Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival.	2005	コホート研究	インターフェロン(IFN)治療 IFNα-2a: 6~9MU、3回/週、32~88週]	C型肝炎患者345人(治療群271人、非治療群74人)	日本25施設	男性137人、女性208人 治療群: 男性102人、女性169人、平均年齢57歳 非治療群: 男性35人、女性39人、平均年齢61歳	適応基準: ①肝生検で肝硬変と診断 ②HCV-RNA陽性 ③代償性肝硬変(Child-Pugh分類A) ④血小板数>50,000/mm ³ ⑤白血球数>3,000/mm ³ 除外基準: HBV陽性、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、薬剤性肝障害 追跡期間: 1996~2002年 平均追跡期間: 6.8年(範囲: 0.04-10.4年)	肝細胞がん(HCC)発症・死亡、肝関連死	1) SVR(ウイルス学的有効)率23.6%(64人/271人) 2) HCC発症: 119人[治療群84人(31.0%)、非治療群35人(47.3%)] 3) 累積発がん率は治療群で有意に少なかった(非治療群を基準とした年齢調整ハザード比0.65, 95%CI: 0.43-0.97, P=0.03)。特にSVRでは少なかった(年齢調整ハザード比0.31, 95%CI: 0.16-0.61, P<0.001) 4) 追跡期間中に69人の死亡を確認[治療群45人(17%)、非治療群24人(32%)] 5) IFN治療により死亡率(年齢調整ハザード比0.54, 95%CI: 0.33-0.89, P=0.02)が低下する。特にSVRで死亡率が低下する(年齢調整ハザード比0.05, 95%CI: 0.006-0.34, P=0.003)	1) 肝硬変患者に対するIFN治療により、発がん率や死亡率が減少すること、特にSVRを得ることによりさらに減少することが示されている 2) IFNの治療期間が抄録と本文で異なる
94	7	Yu ML, et al.	A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C; a nationwide, multicentre study in Taiwan.	2006	コホート研究	インターフェロン(IFN)およびIFN+リバビリン(RBV)療法	治療群1,065人、非治療群565人	台湾多施設	治療群: 女性39.5%、平均年齢46.9±11.49歳 非治療群: 女性38.3%、平均年齢43.6±14.0歳	適応基準: C型慢性肝炎 除外基準: 肝がん罹患、B型肝炎、アル HIV感染、自己免疫性肝炎、アルコール中毒 追跡期間(中央値): 治療群5.18年(1.0-15.3年)、非治療群5.15年(1.1-16年)	肝細胞がん(HCC)発症・死亡	1) HCC発症は治療群51人(12.2%)、非治療群54人(35.2%)であった(P=0.0013) 2) HCC発症率は治療群0.95%、非治療群1.92%であった 3) 全死因死亡は治療群16人(1.5%)、非治療群12人(2.1%)であった。肝疾患関連死は治療群のうち、SVR(ウイルス学的有効)0.4%・Non-SVR3.2%(P=0.022)、非治療群1.8%(P<0.0001)であった 4) 累積生存率は治療群96.2%、非治療群93.1%と有意差はなかった(P=0.3928)	1) IFNおよびIFN+RBV療法におけるSVRには発がん抑止効果と生存率改善効果がある 2) 未知のバイアスが潜んでいる可能性はあるが、ある程度までの対象者の特性比較、コホート全体のデザインは明確に示されている 3) 台湾人についての臨床研究であり、外地的当性はあると思われる 4) IFNとIFN+RBVで追跡期間は異なる。 IFN+RBVは短い

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
95	7	Ikeda K, et al.	Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.	2009	コホート研究 ランダム化比較	IFN単独療法またはIFN+リバビリン(RBV)併用療法: 454人 (23.7%) 治療群 1,917人 [治療群 454人 (IFN単独413人、RBV併用41人)、非治療群 1,463人]	東京単一施設 治療群: 男性214人、女性240人、平均年齢62歳 (60-80歳) 非治療群: 男性660人、女性803人、平均年齢65歳 (60-88歳)	適応基準: 60歳以上のHCV関連肝疾患 (HCV抗体陽性、HCV-RNA陽性、HBV陰性) の患者 除外基準: 追跡期間6カ月以内の症例、アルコール性肝疾患、肝がん罹患例など	HCC発症・死亡	1) HCC発症は治療群10.8%(49人/454人)、非治療群19.5%(285人/1,463人)であった。IFN治療によるリスク比は0.67(P=0.045)であった 2) 治療群/非治療群の生存率は、5年 97.5% / 93.2%、10年 89.9% / 70.8%、15年 64.9% / 41.2%であった (P=0.0001) 3) 治療群と非治療群を、性・年齢・ALT・血小板数・HCV型などで調整して、Coxモデルで発がんリスクのハザード比(HR)を求め、またHCC罹患率と生存率のログランク検定で比較した。血小板数<150,000/mm ³ の群では、IFN治療により統計学的有意に累積生存率が向上した(HR: 0.56, P=0.035)が、≥150,000/mm ³ の群では有意差を認めなかった 不利益: IFN治療群のうち39人は有害事象のため継続治療は困難となった 食欲低下・全身倦怠10人(25.6%)、うつ10人(25.6%)、血液疾患6人(15.4%)、眼疾患4人(10.3%)、他9人(23.1%)	1) 治療群と非治療群を後ろ向きに追跡・解析した研究であり、血小板数や肝機能数値で偏りを調整している。しかし、選択バイアスの調整が十分とはいえない 2) 追跡不能例が治療群2.6%、非治療群11.3%と有意差あり (P<0.001) 3) 初回IFN治療が有効ではなかった人のうち、53.8%(186人/346人)がIFN+RBV併用療法を含めたIFN治療を再度行っている		
96	7	Grazzi A, et al.	Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis.	2001	コホート研究	インターフェロン(IFN) α 1MU×3回/週を3カ月、効果がなかった場合には3カ月に1回、3、6、9MUに増量	治療群 72人、対照群 72人	イタリアローニャ) 1施設 男女比: 両群とも男性33人/女性39人 平均年齢: 治療群57.9歳、対照群58.1歳 Child-Pugh(A/B): 治療群、対照群ともに60人/12人	治療群: 1992年5月~1994年5月にIFN治療を受けた 対照群: 5歳階級の年代、性、Child-Pughスコアをマッチさせた 共通要因: ①肝硬変 ②ALT値 ③HCV抗体陽性 ④HBs抗原感染なし ⑤HIV感染なし ⑥肝硬変合併症(腹水、消化管出血、黄疸、肝性脳症)なし ⑦肝細胞がん(HCC)なし 追跡期間(中央値): 治療群55カ月 (2-70カ月)、対照群58カ月 (27-71カ月)	HCC、肝硬変合併症(腹水、黄疸、食道静脈瘤破裂による出血、肝性脳症)	1) 治療群で7人(10%)、対照群で9人(12.5%)が死亡した。うち、対照群の死亡2人は肝関連死亡ではなかった 2) 生存期間は、治療群48カ月 (13-60カ月)、対照群52カ月 (37-60カ月)で有意差はなかった 3) HCC発症は、治療群6人、対照群19人であった。2年目、5年目のHCC発症率は、治療群1.5% / 11%、対照群11% / 27%であり、2年目、5年目ともに有意差を認めた (P=0.0006, P=0.013) 4) 肝硬変合併症の発症にIFN治療は影響がなかった	1) IFN治療は発がんリスクを減少させたが、総死亡と肝硬変合併症の発生頻度を有意に減少させなかった 2) AFP20ng/mL以上では、HCC発症が治療群17%、対照群66%と顕著な差がみられた	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
97	7	Soga K, et al.	Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	2005	無作為化比較対照試験(治療)	インターフェロン(IFN) α 、recombinant(遺伝子組み換え型)IFN α -2a、recombinant IFN α -2b、IFN β	治療群 103人、非治療群 30人	新潟県1施設	治療群: 男性50人、女性53人、平均年齢52.2 $\pm$ 14.0歳 非治療群: 男性13人、女性17人、平均年齢53.5 $\pm$ 11.7歳	適応基準: C型慢性肝炎 除外基準: B型肝炎、自己免疫性肝炎、肝細胞がん(HCC) 1992年1月~1996年7月にリクルートし、2001年8月まで受診ベースで把握 平均追跡期間: 7.8 $\pm$ 1.8年間	HCC発症	5年間の時点でHCC発症は、治療群5人(4.9%)、非治療群7人(23.3%)であった(P<0.01)	1) 割付方法不明。割付前の予測、盲検化の情報もなし。最初のリクルート対象数も不明。無作為化比較対照試験の質が低い 2) 治療群はIFN投与されているが、薬剤の種類は統一ではない
98	7	Ikeda K, et al.	Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis type C: A long-term study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis.	1999	コホート研究	733人(61.5%)が毎日6,000,000~9,000,000単位のIFNを8週間投与され、その後2~3回の治療を16週受けた。ウイルス検査はRIA、ELISA法	1,643人(治療群1,191人、非治療群452人)	東京都・虎の門病院	治療群(グループA): 男性802人、女性389人、平均年齢50歳(15~86歳) 非治療群(グループB): 男性280人、女性172人、平均年齢53歳(21~78歳) 治療群は以下の項目で、非治療群と差があった: 年齢(若い P<0.0001)・性別(男性がより多い P=0.040)・家族歴(少ない P=0.016)・多飲酒者(少ない P=0.00016)・ALT(より高い P=0.0001)・ICG P=0.00050)・ICG R15(小さい P=0.0017)・HCV遺伝子型(genotype Ia、Ibが多い P=0.0028)・HCV濃度(低濃度が多い P<0.0001)・線維化ステージ(低線維化F1が多い P=0.0015)	適応基準: 1974~1995年にかけて、肝生検にてC型慢性肝炎と診断された者 除外基準: HBs抗原陽性、重急性肝炎、肝硬変、診断時にHCCが疑われる者 観察期間(中央値): 治療群5.1年(0.1~11.3年)、非治療群8.2年(0.5~22.8年) 脱落例: 治療群52人、非治療群55人	HCC発症: CT・超音波検査にて診断	1) IFNの効果の治療12カ月後に判定 CR(complete response)=HCV-RNA陰性461人(38.7%)、IR(incomplete response)=HCV-RNA陽性、ALT-normal(6カ月以上)145人(12.2%)、NR=no response585人(49.1%) 2) HCC発症: 治療群25人(2.5%)、非治療群67人(14.8%) (P=0.02) HCC発症率: 5年で治療群2.1% / 非治療群4.8%、10年で7.6% / 12.4%(P=0.036)。CRとIRでは発症率に差がない 3) CR+IR/NR: 非治療群のHCC発症率: 5年 1.5% / 2.7% / 4.8%、10年 1.5% / 14.9% / 12.4% (P=0.0011) 4) 非治療群の検討より、HCC発症に關係する因子として、年齢・組織像・性・ γ -GTP値が挙げられた 5) Cox比例ハザードモデルにより、上記4つの因子にIFNを加え、HCC発症について検討した。IFN治療の有無では有意差はなかったが、CRまたはIRでは有意に低率であった [0.32(95%CI: 0.13-0.78)] 6) 死亡例: 治療群6人 / 非治療群35人、5年生存率: 99.6% / 98.1%、10年生存率: 98.8% / 95.6%、有意差あり (P<0.001) 不利益: 28人(2.4%)は、血小板減少でIFN投与量の減少が必要となった 精神症状22人(1.8%)、眼性疾患9人(0.8%)、甲状腺機能障害5人(0.4%)、皮膚科疾患5人(0.4%)、虚弱・全身倦怠5人(0.4%)、感染(肝臓以外)4人(0.3%)、その他の副作用13人(1.1%)が、投与中止となった[合計63人(5.3%)]	1) IFN治療群で肝がん発症率が有意に低下、特にCRまたはIRで有意に低下 2) 年齢・性・線維化の因子を考慮しても、CRまたはIRで肝がん発症率が有意に低下 3) IFN治療により、肝がん発症率の低下が期待できる 4) ウイルス消失がみられる患者では、HCC発症を抑制する効果があると思われるが、応答がみられない患者では効果が無いと思われる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
99	7	Inoue A, et al.	Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis.	2000	コホート研究	インターフェロン(IFN)	923人 (治療群224人、非治療群699人)	大阪府	治療群: 男性 70.1%、64歳以上 5.8% 非治療群: 男性 56.1%、64歳以上 24.6%	大阪府立成人病センター外来患者で1987年5月~1995年3月に慢性肝炎、肝硬変と診断された者。HCV抗体陽性、ただしHBs抗原陰性 追跡期間: 治療群54.9カ月、非治療群70.4カ月 観察終了: HCC発症把握時・死亡時・1997年12月のいずれか	肝細胞がん(HCC)発症・死亡	1) HCC発症は、治療群2.2%、非治療群9.5%であった(P=0.0015) 2) 全死因死亡は、治療群4人(1.8%)、非治療群84人(12.0%)であった 3) HCCによる死亡は、治療群0人、非治療群34人であった 4) 5年間の累積HCC罹患率は、治療群2.2%(95%CI: 0.4, 4.4)、非治療群9.5%(95%CI: 7.1-11.9)であり、有意差を認めた(P=0.0015) 5) IFN治療により、HCC発症リスクは69%減少(HR: 0.31, 95%CI: 0.12-0.80) 6) HCCによる死亡について、非治療群と比較した治療群のリスク比は0.82(95%CI: 0.18-3.71)	1) 治療群、非治療群で、年齢・性別・ALT・血小板数に有意差あり 2) 治療群、非治療群の属性は異なる。選択バイアスは無視できない 3) 遺伝子型・繊維化については情報収集できず、考慮していない 4) 追跡期間が短く、両群に差がある 5) IFN治療の詳細情報はなし
100	7	Di Bisceglie et al; HAL T-C Trial Investigators.	Prolonged therapy of AM, advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.	2008	無作為化比較対照試験(治療)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a 90μg/週 3.5年間	1,050人 (治療群517人、非治療群533人) 割付方法: 中央管理でコンピュータによる割付。実施毎、肝硬変の有無により層別化	アメリカ10施設	治療群(517人): 女性30.0%、平均年齢51.1±7.3歳、割付前治療 no response 30.2% 非治療群(533人): 女性30.8%、平均年齢50.1±7.0歳、割付前治療 no response 30.8% 両群に有意差があるのはHCV genotype(P=0.02) 治療群: 1=95.2%、2=1.2%、3=2.1%、4 or 6=1.6% 非治療群: 1=91.6%、2=2.8%、3=4.1%、4 or 6=1.5%	適応基準: 割付前にPEG-IFNα-2a 180 μg/週を投与。経口リバビリンを少なくとも24週投与。ただし、298人は他院で同様の治療をし、SVR(ウイルス学的著効)に至らなかった者をリクルートし、基準に合致した237人をあわせて割付対象とした 除外基準: ①C型肝炎以外の肝疾患 ②医学的に管理困難な状態 ③IFN治療の適応外 リクルート時期: 2000-2004年 追跡期間: 1,400日	死亡、肝がん・肝不全・肝硬変発症	1) 割付後1,400日時点の生存率は、治療群34.1%(95%CI: 29.8-38.5)、非治療群33.8%(95%CI: 29.4-38.1)であり、死亡リスク比は1.01(95%CI: 0.81-1.27)であった 2) 深刻な有害事象の発生率は、治療群38.6%、非治療群31.8%であり、有意差はなかった(P=0.07)	IFNによるC型肝炎治療の有効性に有意差を認めなかった研究

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
101	7	Kasahara A, et al.	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	2004	コホート研究	インターフェロン(IFN)	治療群 2,698人、非治療群 256人	日本・大阪大学を中心とした研究グループ	治療群: 男性 1,738人、女性 960人、平均年齢 53歳 非治療群: 男性 157人、女性 99人、平均年齢 54歳	C型慢性肝炎患者 IFN治療群は3~6カ月毎の外來受診、非治療群は162カ月以上追跡できたのは5人のみ。12カ月以内の脱落例は検討対象より除外 追跡期間: 治療群5.8年、非治療群8.0年	全死 因死 亡、 肝疾 患関 連死 亡	1) 地域集団と比較した全死因のSMR(standardized mortality ratio: 標準化死亡比)は、治療群0.9(95%CI: 0.7-1.1)、非治療群2.7(95%CI: 2.0-3.0)であった 2) 肝疾患関連死亡のSMRは、治療群5.5(95%CI: 4.3-6.9)、非治療群22.2(95%CI: 16.0-30.0)であった	1) IFN治療は肝疾患関連死亡および総死亡を減少させる効果があると考えられる。しかし、検討対象の選択バイアスも考慮すべきである 2) 非治療群の追跡方法は定型化しているわけではない。追跡不能例は除外している
102	7	Bruno S, et al.	Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study.	2009	コホート研究	インターフェロン(IFN)α(単独)。ただし、2003年以降、IFNα療法失敗例はペグIFN+リビン併用療法を行った	352人(治療群 194人、非治療群 158人)	イタリア(ミラノ地区)	1989~1992年にミラノ地区3病院を受診した肝硬変患者 年齢中央値 59歳 (21-70歳) 食道静脈瘤 51人 (15.6%)	適応基準: HCV抗体陽性の肝硬変(肝硬変は臨床診断あるいは生検より診断) 除外基準: 71歳以上、Child-Pugh分類C、肝細胞がん(HCC)、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、HBVまたはHIV感染 追跡期間(中央値): 14.4年(0.9-19.5年)	肝不全 既往、 Child-Pugh 分類 B、 HCC 罹患、 死亡	1) 治療群(SVR: ウイルス学的著効)28人からのHCC発症は7人(25.0%)、肝関連死亡は4人(14.3%)。治療群(Non-SVR)166人からのHCC発症は49人(29.5%)、肝関連死亡は46人(27.7%)。非治療群158人からのHCC発症は53人(33.5%)、肝関連死亡は60人(38.0%)であった 2) 食道静脈瘤は肝関連死亡のリスク要因である(HR: 2.27, 95%CI: 1.41-3.66) 3) MELD(model for end-stage liver disease)スコア11以上の全死因死亡リスクは2.15(95%CI: 1.50-3.09)であった	1) 追跡不能例が20%程度ある 2) 非治療群、治療群(Non-SVR)を一括し、予後因子を検討している 3) MELD指標を用い、10以下のスコアで予後長期化を予測できる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
103	8	Farto ux L, et al.	Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial.	2007	無作為化比較試験(治療)	C型肝硬変症例について、インターフェロン(IFN)投与群と非投与群との死亡および合併症の発症を比較する。PCR法にて、HCV-RNAを検査	102人: IFNα-2aを3,000,000単位、週3回、2年間投与群51人、非投与群51人	フランス10施設	同群ともに、男性23人、女性28人、平均年齢60.5歳 IFN投与群: 男性23人、女性28人、平均60.5歳(SD: 9.7、範囲: 35-75歳) 非投与群: 男性23人、女性28人、平均60.5歳(SD: 9.4、範囲: 31-75歳)	適応基準: フランスの10施設 (1)年齢18~75歳 (2)研究参加の承諾 (3)登録2年以内の組織学的診断による肝硬変の存在 (4)PCRによるHCV-RNA陽性 (5)腹水、黄疸、ビリルビン、肝性脳症、静脈瘤出血なし (6)硬化療法、食道静脈瘤の既往歴なし (7)超音波検査・AFPによる原発性肝細胞がん(HCC)徴候なし (8)HBs抗原なし (9)慢性肝炎なし (10)HIVなし (11)過剰な飲酒なし (12)合併症に対する以下のリスク要因が1つ以上ある: 56歳以上、食道静脈瘤、血清ビリルビン値>17μmol/L(<51μmol/L)、プロトロンビン時間<80%、血清アルブミン値<35g/L、血小板数<130,000/mL、AFP>20ng/mL<50ng/mL 除外基準: 腹水、黄疸、脳症、静脈瘤出血の既往あり、静脈瘤治療の既往あり、肝がんあり、AFP>50ng/mL、HBV陽性、HIV陽性、アルコール>40g/日 リクルートの時期: IFNα-2a投与群も非投与群も3カ月毎に2年間フォロー(肝機能・AFPを検査)、超音波検査は6カ月毎、24カ月追跡期間: 1999年1月~2002年10月	SDS index (Zung Self-Rating Depression Scale) (正常<50、軽度 50~59、中等度 60~69、重度 ≥70)	1) 追跡2年間での合併症の発症率は24.5%で、HCC12人、HCCに無関係の非代償性肝障害13人。HCCの発症に有意差なし 2) 合併症なしの生存率は、IFN投与群で98%(12カ月)、72.3%(24カ月)、非投与群で90%(12カ月)、70.7%(24カ月)で、有意差なし(P=0.59) 3) 合併症発症までの中央値は、IFN投与群で17.1カ月、非投与群で13.6カ月で有意差なし(P=0.2) 4) IFN治療は、ハイスコアのC型肝硬変患者において、合併症の進展抑制に効果がみられなかった 5) IFN投与でHCV-RNAが陰性となったのは2人のみであった 6) 不利益: IFN投与群51人中、26人が合併症(9人)または副作用(17人)発生のため、IFN治療の中止または投与量の減少となった	1) C型肝硬変症例でIFN2年間投与群と非投与群の比較 2) 2年間の観察で、HCC、腹水などの合併症の発症について、投与群と非投与群で差はない。IFN投与でHCVが陰性化した例が少なかったため、HCV陰性化と肝がんの発症抑制、それによる死亡については何ともいえない 3) 追跡期間が2年と短いため、HCCの発症に差がみられないと断定することは困難である。ただし、ウイルス消失がみられない者を含めてIFNα-2a治療の効果をみると、合併症の進展に差がみられないことから、IFNα-2a治療の効率は限定的であると思われる
104	8	Arase Y, et al.	Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.	2007	症例対照研究	インターフェロン(IFN)単独治療あるいはインターフェロン+パピリン(IFN+RBV)	治療群120人、非治療群240人	東京都・虎の門病院	治療群: 1991~2006年に肝生検によるC型慢性肝炎診断、肝硬変で長期IFN治療施行の60歳以上の患者 非治療群: 60歳以上、肝生検によるC型慢性肝炎診断、肝硬変でIFN治療なし。治療群と性・年齢・高度線維化を一	1991年4月~2006年3月までにIFN単独治療あるいはIFN+RBV治療を受けた4,250人の患者のうち、720人は以下の基準を満たした ①腹腔鏡と肝生検をIFN治療開始1年以内に受けた ②60歳以上 ③HCV-RNA陽性 ALTの平均値が6カ月以上正常上限の1.5倍を超えている ④ステロイドや免疫抑制薬、抗ウイルス治療を12カ月以内に受けていない ⑤HBs抗原陰性、抗核抗体陰性、抗ミトコンドリア抗体陰性 ⑥最初のIFN治療前の白血球数>2,500/mm ³ 、血小板数<70,000/mm ³ 、ビリルビン値<2.0mg/mL、⑧超音波検査あるいはCT検査で肝細胞がん(HCC)結節の証拠がない 上記患者のうち、120人が3,000,000単位のIFNα投与を週2~3回を平均2.47年受けた治療群はIFN投与初日、非治療群は漢方内服初日から追跡した	SDS index (Zung Self-Rating Depression Scale) (正常<50、軽度 50~59、中等度 60~69、重度 ≥70)	1) HCCはIFN治療群4人、IFN非治療群38人診断された 2) 5年/10年間の累積HCC発症率は、治療群ではそれぞれ5.9%/13.7%、非治療群では17.1%/32.8%であった 3) HCC発症は線維化進行、AFP>10ng/mL、IFN非治療で有意に多かった 4) IFN治療群の非治療群に対するHCC発症相対リスクは0.3。高度線維化例の軽度・中等度線維化例に対するHCC発症相対リスクは3.9	60歳以上の患者に対する長期IFN治療は、HCC発症を低減し得る

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
105	8	Koskinen J, et al.	Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment.	2002	ケースシリーズ	インタビュー フェロン (IFN)治療 (副作用)	132人	ギリシャ・ Hippokrat ion Hospi tal	C型慢性肝炎(HCV)群 38人(男性26人、女性12人、平均年齢43歳) B型慢性肝炎(HBV)群 36人(男性29人、女性7人、平均年齢51歳) コントロール群58人(男性24人、女性34人、平均年齢57歳)	患者自己記入式質問票(20問) 感情障害や精神障害の既往のない者 アルコール摂取量<10g/日	SDS index (Zung Self-Rating Depression Scale) (正常<50、軽度50-59、中等度60-69、重度≥70)	1) 治療前においてはSDS indexはHCV患者群で中央値34.4(範囲: 26.3-67.5)、HBV患者群で中央値40.0(範囲: 27.5-61.3)、コントロール群で中央値35.6(範囲: 27.5-61.3)で、HCV患者群よりHBV患者群で高かった(P=0.01) 2) 治療中、HBV患者、HCV患者ともにSDS indexは上昇したが、HBV患者よりHCV患者で上昇していた(P=0.001) 3) 治療前、有意差はないが、SDS indexは男性でやや高かった 4) 治療中、男女ともにSDS indexは上昇したが、女性はやや男性より上昇していた(P=0.008) 5) 治療後にウイルス性肝炎患者のSDS indexは治療前の値に戻っていた 6) 不利益: 治療中にSDS index ≥ 70の重症は、HBV患者2.8%、HCV患者21%、男性5.5%、女性31.6% 7) 治療中止の記載なし	1) IFN治療中の精神神経障害についての患者自己記入式質問票を用いた研究 2) 治療中にうつ症状がみられることがあるので注意が必要である
106	8	Kanda Y, et al.	Interferon-induced sudden hearing loss.	1995	1) ケースシリーズ(対象3人) 2) インターフェロンフェロン(IFN)治療患者の聴力を前向きに測定評価した研究(対象73人)	【介入方法】 2) IFN治療を受ける患者に対して、治療開始前・治療開始後・毎週聴力検査を実施	1) 3人 2) 73人	長崎県・長崎大学医学部	1) ①57歳男性 ②55歳男性 ③62歳女性 2) 聴力障害は32人(男性21人、女性11人)に発生、年齢: 25-63歳	1) C型慢性肝炎治療のためにIFN投与された3人 2) B型またはC型肝炎73人(脳腫瘍1人)	2) IFN治療開始前に比べ、20dB以上の聴力低下、または耳鳴りの出現	1) 3人のケースシリーズでは、C型慢性肝炎の治療のためにIFNβを投与された2人に急性の聴力低下が起きたが、IFN治療中止後に回復した。IFNαを投与された1人の聴力低下は、IFN治療中止後も継続した 2) ①73人を対象とした前向き研究では、聴力障害は32人(43.8%)[IFNβ群: 17人/35人(48.6%)、IFNα群: 15人/38人(39.5%)]にみられた。耳鳴り17人(23.2%)、感音性難聴27人(36.9%) ②聴力障害の出現に至る平均累積投与量は、IFNα176.9MU、IFNβ168.5MUであった ③聴力障害の多くは、IFN治療後半に頻繁に発生し、IFN治療中断から7-14日後に回復していた ④不利益: 聴力障害は43.8%と高頻度で発生する	長期間のIFN治療を行う際、聴力低下の頻度は高くないが、回復しないケースもあり、注意する必要がある

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
107	8	Del Monte P, et al.	Endocrine evaluation in patients treated with interferon- α for chronic hepatitis C.	1995	ケースシリーズ	インターフェロン(IFN)治療開始前・治療開始後3カ月・6カ月に各種血清ホルモン濃度を測定	31人 C型慢性肝炎に対して、遺伝子組み換え型IFN α 治療を受けた人	イタリア (ジェノバ)	男性18人 (24-48歳)、女性13人 (26-60歳) C型肝炎IFN治療患者	除外基準: 各種自己抗体陽性、抗核抗体・抗平滑筋抗体などが陰性	IFN治療開始前・開始後3カ月・6カ月時点の各種血清ホルモン濃度	1) フリーT4値は正常範囲内であるが、IFN治療前に比べて、治療開始後3カ月・6カ月では有意に低下していた(P<0.05) 2) より小さな減少がフリーT3値で観察された 3) TSH値は変化しなかったが、TRH刺激に対する分泌反応が6カ月後に亢進していた 4) サイログロブリンとカルシトニンでは正常であったが、抗サイログロブリンと抗シレオペルオキシダーゼ抗体が4人で観察された 5) 他の脳下垂体関係のホルモン、副腎ホルモンと性ホルモン濃度には変化はなかった 6) IGF-I濃度は治療中上昇し、IGF-IとALTレベルは逆に相関していた	IFN治療が甲状腺機能に影響を与える可能性がある
108	8	Ho SB, et al.	Influence of psychiatric diagnoses on interferon- α treatment for chronic hepatitis C in a veteran population.	2001	非無作為化比較対照試験	インターフェロン(IFN) α 治療を12カ月間施行(後半6カ月間は漸次減量)	33人	アメリカ・ミネソタ州軍病院	退役軍人、通院者 男性32人、女性1人	C型肝炎患者	副作用重症度を層化した上で、イベント出現率の比較	何らかの精神疾患に罹患しているC型肝炎患者にIFN治療を施行した場合(68% > 29%)、重い精神症状の出現頻度が総じて高くなる(P=0.024)ため、より慎重なフォローが必要である	1) ベースラインでの特性比較を行っているものの、比較対照群の設定根拠にかかる記述が不十分である 2) サンプル数が少ないために、データを集約した際、情報が低次元化する(例: 層化やサブ解析に耐えられるデータ数に満たない) また、単変量解析であり、潜在的な交絡や相互作用の影響が不明である以上からエビデンスレベルは低い 3) メタ解析の一部に供することは可能 4) 退役軍人という特殊性もあり、一般的な精神疾患患者に当てはまるか外的妥当性にかかわる問題点もある

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
109	8	Martin-Santos R, et al.	De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginferon-α-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C.	2008	コホート研究	DSM-IV Axis I disordersのための構造化臨床面接(SCID-I)、Patient Health Questionnaire (PHQ)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いて面接。その後にインターフェロン(IFN)治療開始	176人 ベースライン評価で、うつ病・不安障害がある30人を除外すると146人	スペイン (バルセロナ)	男性119人、女性57人 平均年齢45歳(SD: 1歳)	C型肝炎の一連の患者で治療開始から24週 適応基準: 2004年1月~2005年9月に、スペイン・バルセロナの2つのacute-care teaching hospitalの肝臓部門を受診し、ペグIFNα-2a(毎週180μg皮下注)とリバビリン(毎日800~1,200mg経口)併用でC型肝炎を治療(HCV遺伝子型により24週または48週)治療開始後4・12・24週にPHQ、HADSを完成 除外基準: 言葉や認知が困難、他の肝臓疾患の存在、HBVまたはHIVの重感染、超音波またはAFP検査で原発性肝細胞がんを確認、自己免疫異常、好中球数減少、血小板数減少がある者 ベースライン評価で主要な精神異常の存在がみられた者 6カ月以内の薬物乱用がある者	アドヒアランス率(治療遵守率)、うつ病・不安障害の発現	1) うつ病、不安障害は53人/146人(36%)にみられた 2) ベースラインでうつ病スコアが高い27.8倍(95%CI: 2.82-333倍)、小学校卒3.1倍(1.40-7.03倍)、移民3.2倍(1.12-9.47倍)が、ペグIFN+リバビリン併用療法中の精神障害発現の危険因子であった 3) アドヒアランスが良い患者の割合は、うつ病・不安障害がある者79%、ない者90%で有意差があった(P=0.04) 4) 不利益: うつ病、不安障害の発現が高頻度でみられる(36%)	1) うつ病・不安障害の発現が高頻度で起きている。治療のアドヒアランスと関係するという結論は受け入れ可能である 2) IFNの副作用である抑うつに関する論文
110	8	Glue P, et al.	A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group.	2000	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	72人	ヨーロッパ	男性35人、女性37人 平均年齢39.8歳(範囲: 20-68歳) 平均体重65.6kg	前治療のないALT値が異常であるC型肝炎患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 23% (11人/48人)	1) インフルエンザ様症状や無力症は、投与量にかかわらず一定の頻度であった 2) 安全性は、PEG-IFN単独でも、RBV併用でも、ほぼ同等と結論づけられている

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
111	8	Manns MP, et al.	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.	2001	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α-2b+リパビリン(RBV)併用療法	1,530人 [Higher-dose IFN+RBV(High PEG群) 511人、Lower-dose IFN+RBV(Low PEG群) 519人、IFN+RBV(I FN群) 505人]	北米、南米、カナダ、ヨーロッパ	男性/女性: High PEG群 321人/190人、Low PEG群 346人/168人、IFN群 336人/169人 平均年齢: High PEG群43歳、Low PEG群44歳、IFN群43歳 平均体重: High PEG群82kg、Low PEG群83kg、IFN群82kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 最も有効な治療法は、PEG-IFNα-2b 1.5μg/kg/週+RBVである 2) 死亡0人 3) 重篤な有害事象0人 4) SVR: High PEG群54%(274人/511人)、Low PEG群47%(244人/514人)、IFN群47%(235人/505人)	1) 有害事象の発生は、治療法間で差はなかった 2) 有害事象はインフルエンザ様症状が最も多く、高容量のPEGグループで高かった
112	8	Fried MW, et al.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.	2002	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α-2a+リパビリン(RBV)併用療法	1,121人 [PEG-IFNα-2a+RBV(PEG+RBV群)453人、IFNα-2b+RBV(IFN+RBV群)444人、PEG-IFNα-2a+プラセボ(PEG+偽薬群)224人]	北米、南米、ヨーロッパ、オーストラリア 81施設	男性/女性: PEG+RBV群 324人/129人、IFN+RBV群 325人/119人、PEG+偽薬群 151人/73人 平均年齢: PEG+RBV群 42.8歳、IFN+RBV群 42.3歳、PEG+偽薬群42.4歳 平均体重: PEG+RBV群 79.8kg、IFN+RBV群 78.4kg、PEG+偽薬群79.1kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 適応基準: 成人でIFN治療を受けたことがなく、HCV-RNA2,000copies/μL以上、ALT値が研究開始6カ月以内に正常値を超え、慢性肝炎の病理診断がなされているが、肝硬変や繊維化の所見を示す者が144人(13%)含まれていた 除外基準: 好中球数減少、血小板数減少、貧血、HIV感染、非代償性肝疾患、正常値上限1.5倍以上の血清クレアチニン値、コントロール不良の精神疾患、研究開始前1年以内のアルコールあるいは薬物依存、他の重篤な疾患 リクルートの時期: 1999年2月~2001年4月 追跡期間: 研究終了後24週まで	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡2人(溺水1人、肝臓がん1人)、重篤な有害事象0人、SVR 56.3% (255人/453人) 2) 2型あるいは3型のHCV感染者において、PEG+RBV群は、IFN+RBV群に比べてSVRを得た者の割合が高かった(76% vs. 61%, P=0.005)。1型HCV感染者でHCV-RNA量の初期値が高い場合(2,000.00copies/mL以上)、SVRを得た割合はPEG+RBV群41%、IFN+RBV群33%、PEG+偽薬群13%であった。肝硬変に至っていた群では、SVRを得た者の割合はPEG+RBV群43%、IFN+RBV群33%であった。PEG+RBV群において、多変量解析では1型以外の遺伝子型(オッズ比 3.25, 95%CI: 2.09-5.12)、40歳以下(オッズ比2.60, 95%CI: 1.72-3.95)、体重75kg以下(オッズ比1.91, 95%CI: 1.27-2.89)がSVRを得る要因であった。ウイルス学的反応(VR)(HCV-RNA初期値から2log以上の減少あるいは、HCV-RNAが検出されない)が、PEG+RBV群のうち、86%で12週までに得られた。早期VRが得られないことは、12週までの早期治療中止や薬利量変更とは関係がなかった。12週までにHCV-RNAが検出されなくなった者は、HCV-RNA量2log以上減少した者に比べて、SVRを得やすかった。対照的に、早期VRが得られなかった者では、61人がSVRを得られなかった 3) 不利益: 有害事象のために治療中止になった者の割合は、PEG+RBV群(検査値異常3% / その他の有害事象7%)、PEG+偽薬群(1% / 6%)、IFN+RBV群(1% / 10%)と同様であった。治療中止に至った最も多い理由は精神疾患(主にうつに関係する事象)であった。有害事象はIFN+RBV群において多かった。PEG+RBV群、PEG+偽薬群ではIFN+RBV群に比べて、うつとなる者の割合が小さかった(22% vs. 20% vs. 30%)	製薬会社からのグラントが出ているが、結果の公表について著者らは制限を受けていないと述べている

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
113	8	Bosques-Padilla F, et al.	Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial.	2003	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法	32人[PEG-IFNα-2a+RBV(PEG+RBV)群]14人、IFNα-2b+RBV(IFN+RBV)群]12人、PEG-IFNα-2a+PEG+RBV群]6人]	南米	男性/女性: PEG+RBV群 6人/8人、IFN+RBV群 5人/7人、PEG+プラセボ群 2人/4人 平均年齢: PEG+RBV群 46歳、IFN+RBV群 45歳、PEG+プラセボ群 45歳 平均体重: PEG+RBV群 75kg、IFN+RBV群 68kg、PEG+プラセボ群 81kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 1999年2月~2001年4月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: PEG+RBV群50%(7人/14人)、IFN+RBV群33.3%(4人/12人)、PEG+プラセボ群0%(0人/6人)	1) 有害事象については治療間で差はない 2) 重篤な有害事象はなかったが、自殺念慮のあるうつのため、IFN+RBV群のうち1人が治療中止となった
114	8	Alfleh FZ, et al.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4.	2004	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	96人[PEG-IFNα-2b+RBV48人、IFNα-2b+RBV48人]	サウジアラビア	男性/女性: PEG-IFNα-2b+RBV 22人/26人、IFNα-2b+RBV 32人/16人 平均年齢: PEG-IFNα-2b+RBV48.4歳、IFNα-2b+RBV45.2歳 BMI: PEG-IFNα-2b+RBV28.7、IFNα-2b+RBV28.4	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(4型)患者 リクルートの時期: 2001年6~10月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 43.8%(21人/48人)	重度の頭痛で治療中止が1人(入院加療の有無については不明)

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
115	8	Bruno S, et al.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial.	2004	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFNα-2b+リバビリン(RBV))併用療法	311人① PEG-IFNα-2b+RBV163人、② IFNα-2b+RBV148人]	ヨーロッパ	男性: PEG-IFNα-2b+RBV101人(62%)、IFNα-2b+RBV93人(62%) 平均年齢: PEG-IFNα-2b+RBV49.91歳、IFNα-2b+RBV49.51歳 平均体重: PEG-IFNα-2b+RBV69.41kg、IFNα-2b+RBV71.56kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2000年1~6月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVRは有意差あり(P=0.030)。①41.1%(67人/163人)、②29.7%(44人/148人) 1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) 投与量減量の最大の理由は貧血で、両群で差はなかった	1) 最初の24週間で治療が中止となったのは77人(24.8%)であった 2) 重篤な有害事象は、PEG-IFNより標準的なIFNで多かった(22% vs. 11%) 3) 投与量減量の最大の理由は貧血で、両群で差はなかった
116	8	Hadziyannis et al; PEG on therapy ASY in chronic hepatitis C: a national study of treatment duration and ribavirin dose.	Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a national study of treatment duration and ribavirin dose.	2004	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFNα-2a180μg/週、24週あるいは48週、リバビリン(RBV)低用量(800mg/日)と通常量(1,000あるいは1,200mg/日)投与群に分けて著効率を比較する	1,311人	ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、台湾、99施設	男性838人、平均年齢42.3歳、平均体重77.3kg HCV-RNA2,000copies/mL以上、ALT確立、代償性肝疾患、肝生検で慢性肝炎の診断 前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	前向きケースリポートフォーム 除外基準: A型あるいはB型活動性肝炎、HIV感染、好中球数1,500/μL未満、ヘモグロビン値男性130g/L未満・女性120g/L未満、クレアチニンが正常値の1.5倍超、食道静脈瘤による出血既往、非代償性肝疾患、臓器移植、重篤な発作性疾患、精神疾患、心臓疾患、肺疾患、腎臓疾患、免疫不全、がん罹患、アルコール依存、薬物中毒、妊娠中、避妊できない者 リクルートの時期: 1999年11月~2002年1月 追跡期間: ウイルス陰性化、12~24週	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡4人(治療関連2人)、重篤な有害事象103人、SVR 56%(720人/1,284人) 2) HCV遺伝子型1の治療には、PEG-IFNα-2a+RBV通常量を48週投与で有効 3) HCV遺伝子型2または3の治療には、PEG-IFNα-2a+RBV低用量を24週投与で有効 4) 48週投与は24週投与に比し、SVR率が高い(P=0.002) 5) RBV通常量投与は低用量投与に比し、SVR率が高い(P=0.01) 6) 不利益: PEG-IFNα-2a投与による既知の副作用	治療関連死: 自殺、敗血症 治療非関連死: 麻薬過剰摂取、薬物およびアルコール中毒

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
117	8	Hasan F, et al.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin.	2004	無作為化比較対照試験	ベグインターフェロン(PEG-IFN) α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	63人① PEG-IFNα-2b+RBV21人、② PEG-IFNα-2b+RBV+A MA42人]	クウェート	男性: PEG-IFNα-2b+RBV16人(76%)、PEG-IFNα-2b+RBV+AM A34人(80%) 平均年齢: PEG-IFNα-2b+RBV43歳、PEG-IFNα-2b+RBV+AM A42歳 平均体重: 不明	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: ①4.8%(1人/21人)、②7%(3人/42人)	1) 有害事象の発生に治療間の差はない 2) 両群とも最も多い有害事象は、インフルエンザ様症状で80%以上にみられる 3) うつ症状は、AMAを追加した場合にやや多いが、重度の症状があったのはAMA追加なしの群だった
118	8	Shiffman ML, et al; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group.	Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment.	2004	無作為化比較対照試験	ベグインターフェロン(PEG-IFN) α-2a(180μg/日)、リバビリン(RBV)(体重75kg未満は1,000mg/日、75kg以上は1,200mg/日)	604人が参加し、35人が治療開始20週時点でHCV-RNAが検出されなかった	北米	男性438人、平均年齢49.9歳、平均体重89.2kg Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C)研究は、進行した肝線維化または肝硬変患者で、これまでの治療への応答は、長期間に、長期間のIFN維持療法の効果を評価	適応基準: 合衆国内10施設での研究。HCV抗体とHCV-RNAが検出され、研究参加前1年以内に肝生検が施行され、Ishakスコアで3-6の線維性架構形成または肝硬変が存在。直近にIFN治療を受けて不応。治療不応は、治療終了後4週以内と少なくとも12週の時点でHCV-RNAが検出されることと定義 除外基準: 他の肝疾患が併存。脂肪肝の場合、肝生検で重度と判断された場合。原発性ヘモクロマトーシスがなく、肝生検で鉄沈着3+を超える場合には、瀉血後に2+未満にならない場合。Child-Turcotte Pughスコアで6を超える、または食道静脈瘤からの出血や腹水、肝性脳症の既往。HIV抗体陽性、薬物注射、過剰飲酒、コリネバクテリウム菌血症、好中球数<1,000μL、血小板数<50,000μL、ヘモグロビン値<10g/dL リクルートの時期: HALT-C研究の導入期、2001年8~12月 追跡期間: 治療終了後24週まで	治療開始後20週でHCV-RNAが検出されないことをウイルス学的反応(VR)とした。早期ウイルス学的反応(EVR)は、治療開始後12週で2log以上のHCV-RNA減少または消失と定義。治療終了後ウイルス学的反応(EOT)は、治療開始後48週でHCV-RNAが検出されないことと定義。ウイルス学的著効(HCV-RNAが72週(治療終了後24週)で検出されなかったこととした	1) 死亡0人、重篤な有害事象0人、SVR 18%(109人/604人) 2) 治療開始後20週以前に5.6%の参加者が治療中止、20週時点で60%の参加者でHCV-RNA検出、維持治療期に組み込まれる適応とされ、残りの210人(35%)は20週でウイルスが検出されず、治療が続けられた。そのうち18人で残りの24週中にHCV-RNAが検出されなくなった 残りの192人(32%)がEOTを達成。IFNとRBV治療中断後にVRは78人(41%)に生じた。5人が72週より前に研究から脱落したもので、SVRは109人(18%)で達成された。SVR達成要因として、以前のIFN単独治療、遺伝子型2・3の感染、AST/ALT比が小さい、肝硬変がないこと。RBVを治療開始20週以内に、開始量の80%以上から60%量に減量しなければいけない場合には、HCV-RNAが既に検出できなくなっている場合には、治療開始20週以降にIFNやRBVを減量しても、SVR達成割合には有意な影響はなかった 3) 不利益: 16人は治療当初より薬剤が減量してあり、残りの573人のうちIFN減量84人(15%)、RBV減量103人(18%)。両薬剤の減量122人(21%)。RBVのみ中止7%、IFNのみ中止0.3%、両者を中止3%。薬剤減量の最も多い原因は血液学的異常、神経精神症状、疲労感、インフルエンザ様症状、非特異的症状であった	治療中は毎月、有害事象の有無を評価。血清肝生化学値検査、CBC、血清HCV-RNA検査を実施

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
119	8	Zeuzem S, et al; (40 PEG kilodaltons) ASY and S Study NR16 with 071 chronic hepatitis C investigator and normal aminotransferase levels.	Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) ASY and S ribavirin in patients with chronic hepatitis C	2004	無作為化比較試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α-2a 180μg/週とリバビリン(RBV) 800mg/日を24週(212人: A群)、同様の治療を48週(210人: B群)、あるいは無治療(69人)に3:3:1の割合で、地域とウイルス型(I型と非I型)で層別した無作為割付のオープンランダム試験	491人	オーストラリア、ヨーロッパ、パプアニューギニア、ジンバブエ、北米、南米、70センチメートル	男性198人、平均年齢43.4歳、平均体重73.4kg、18%の参加者はスコア2の線維化、9.5%の線維化を示しており、線維化スコアの平均は1.4であった	前治療のないALT値が正常なC型慢性肝炎患者 適応基準: 18歳以上のHCV抗体陽性者でHCV-RNAが検出され、肝生検でC型慢性肝炎と診断されるが、ALT値が正常を続ける者(3回以上、4週間以上の間隔、1回は42日間のスクリーニング期間中、2回以上はスクリーニング前6~18カ月)。ALT値は地域の検査機関で測定されるが、30IU/Lに対する各測定機関の正常上限値の比を、実際の測定値に乗じて「研究測定値」とし、この論文ではその値をALT値として記録する 肝生検は研究開始前36カ月以内に行われ、Ishak組織学的活動性指数スコアを用いて評価された 除外基準: 肝生検で肝疾患の組織学的所見がない、肝硬変に移行している場合や肝硬変、食道静脈瘤からの出血の既往、他の非代償性肝疾患、好中球数減少(1,500/mm ³ 未満)、血小板数減少(90,000/mm ³ 未満)、貧血(Hb値: 女性12g/dL未満、男性13g/dL未満)、貧血で重症化する疾患、HIV感染、HBVまたはHAV感染、血清クレアチニン値が正常上限1.5倍を超える、臓器移植を受けた、重症心疾患、重症神経系疾患(特にうつ)の既往、1年以内の過剰飲酒を含む薬物乱用、研究参加不能その他の全身性疾患、妊娠中あるいは授乳中の女性、生殖能力のある者は治療終了後6カ月間、2種類の効果的避妊法をとることを要求された リクルートの時期: 2000年8月~2003年4月 追跡期間: 治療期間中と治療終了後あわせて72週	A群・B群では治療終了後24週の定性的検査陰性であるSVR(ウイルス学的効果)を追跡された参加者はSVRに達していないとみなされた	1) 死亡1人(治療関連死亡0人)、重篤な有害事象13人、SVR 40.8%(172人/422人) 2) SVRは24週・48週治療群でそれぞれ30%・52%達成され(相対危険度1.7, 95%CI: 1.4-2.2, P<0.001)。無治療群ではHCVは消えなかった。遺伝子型1型に感染している場合のSVRは48週治療で40%、24週治療で13%(相対危険度3.1, 95%CI: 1.9-4.9, P<0.001)であった。一方、2型あるいは3型に感染している場合には、治療期間の長さによってSVR達成割合に有意差はなかった。遺伝子型4型に感染している場合のSVR達成割合は、1型に感染している場合と同様であった(24週治療群13%、48週治療群56%)。1型または4型では、治療前のウイルス量がSVR達成割合に影響した(1型では24週でウイルス量が少ない場合16%・多い場合9%、48週でそれぞれ47%・27%、4型では24週でそれぞれ17%・0%、48週で67%・33%)。しかし、2型または3型では、24週でも48週でも関係がなかった 3) 不利益: 無治療群の77%が有害事象を訴え、疲労感と喘息が最も多かった。24週治療群の方が48週治療群に比べて、薬剤減量や治療中止に至る有害事象が少なかった(24週治療群7%、48週治療群18%)。重症のうつは24週治療群2%、48週治療群3%であった。それぞれ1人、7人がうつ関連事象で治療を中止し、無治療群のうつは6%であった。一過性のALT値上昇(30~59IU/L・60~149IU/L・150IU/L以上)が24週治療群でそれぞれ40%・14%・2%、48週治療群で38%・11%・1%、無治療群で45%・6%・1%に起きた	1) 主任研究者はデータにアクセスでき、結果の解釈も自由であり、公表に制限はなかった。しかし、製薬会社が資金を出しているだけなく、データ解析にも責任を負っている点は問題であると思われる 2) 死亡1例の詳細な記載はない。69人はプラセボ(偽薬)群
120	8	Herri ne SK, et al.	Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety.	2005	無作為化比較試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α-2a+リバビリン(RBV)併用療法	123人[① PEG-IFNα-2a+RBV32人、② PEG-IFNα-2a+ミコフェノール酸モフェル(MMF)29人、③ PEG-IFNα-2a+アマンタジン(AMA)31人、④ PEG-IFNα-2a+AMA+RBV31人]	北米	男性/女性: ① PEG-IFNα-2a+RBV 24人/8人、② PEG-IFNα-2a+MMF 20人/9人、③ PEG-IFNα-2a+AMA 19人/12人、④ PEG-IFNα-2a+AMA+RBV 20人/11人 平均年齢: ① 48歳、② 48歳、③ 46歳、④ 46歳 平均体重: 不明	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象: ①13%(4人)、②14%(5人)、③16%(5人)、④19%(6人) 3) SVR: ①37.5%、②17%、③10%、④45%	1) 有害事象の発生は4群で異なる(7~19%) 2) 倦怠感(48~69%)、頭痛(47~61%)、不眠(35~74%)、嘔気(19~52%)、筋肉痛(32~41%)が一般的であった 3) 重篤な有害事象19人のうち、4人はうつ症状であった		

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
121	8	Jacobson et al.	A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(Peg-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法 IFNα-2b 1.5 μg/kg/週 +RBV 800mg/日、(B群)PEG-IFN α-2b 1.0 μg/kg/週 +RBV 1,000 ~1,200mg/日に分けて再治療に対する著効率を比較する	321人	アメリカ (ニューヨーク) 19施設	男性239人、女性82人 平均年齢49.5歳±7.4歳 肝炎検査で慢性肝炎像	前治療無効・再燃のALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 除外基準: HBs抗原陽性、抗核抗体価160以上、抗平滑筋抗体価160以上、ヘモクロマトーシス、α1アンチトリプシン抗体異常、自己免疫性疾患罹患 リクルートの時期: 2000年2月~2001年3月 追跡期間: 治療終了後24週間	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人、重篤な有害事象31人、SVR 15.6%(50人/321人) 2) A群とB群で著効率に有意差はなかった 3) 前回治療時に、HCV-RNA量が低値になった群は、高値のままであった群に比し、著効率が高かった(P=0.002) 4) 遺伝子型1群は他群に比し、著効率が低かった(P=0.01) 5) アフリカ系米国人は白人に比し、著効率が低かった(P=0.01) 6) 再燃群への投与は治療無効群に比し、著効率が高かった 7) 不利益: 倦怠感、頭痛、悪寒、発熱、ヘモグロビン値低下	1) A群、B群の重篤な有害事象の頻度はほぼ同じであった(8% vs. 11%, P=0.45) 2) 有害事象の発生は、治療期間24週以内が大半を占めている
122	8	Kamal SM, et al.	Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(Peg-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	287人 [(A)PEG-IFNα-2b+RBV 24週 95人、(B)PEG-IFNα-2b+RBV 36週 96人、(C)PEG-IFNα-2b+RBV 48週 96人]	中東、アジア、アフリカ	男性/女性: (A)24週 49人/46人、(B)36週 51人/45人、(C)48週 50人/46人 平均年齢: (A)24週 41.6歳、(B)36週 43.9歳、(C)48週 41.2歳	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者 リクルートの時期: 2002年1月~2004年5月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象8人 3) SVR: 54.7% (157人/287人)。24週 29%、36週 66%、48週 69%	1) 有害事象の発生は3群でほぼ同じ程度であった。重篤な有害事象は48週群で最も多かった 2) 治療中止の主な理由は、血液検査異常、精神疾患(うつ)、甲状腺機能低下で、血液検査異常が最も多かった 3) 頻度の高い有害事象は倦怠感、インフルエンザ様症状、頭痛、筋痛であった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
123	8	Lee SD, et al.	Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	153人 [PEG-IFNα-2b+RBV 76人、IFNα-2b+RBV 77人]	台湾	男性/女性: PEG-IFNα-2b+RBV 53人/23人、IFNα-2b+RBV 52人/25人 平均年齢: PEG-IFNα-2b+RBV 44.6歳、IFNα-2b+RBV 44.2歳 平均体重: PEG-IFNα-2b+RBV 67.8kg、IFNα-2b+RBV 66.2kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年8月~2002年12月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡1人(治療関連0人) 2) 重篤な有害事象5人 3) SVR 67.1% (51人/76人)	死亡: 交通事故
124	8	Loda et al.	Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	65人 [(group A)週1回投与、22人、(group B)週2回投与43人]	ヨーロッパ	男性/女性: (group A)週1回投与12人/10人、(group B)週2回投与23人/20人 平均年齢: (group A)週1回投与48.7歳、(group B)週2回投与49.6歳 平均体重: 不明	前治療の有無は混在し、ALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年11月~2002年4月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: 52.3% (34人/65人)。group B 72% vs. group A 25% (P=0.024)	1) 治療期間が統一されていない 2) 治療中止は、group A 32%(7人/22人)、group B 19%(8人/43人)であった(有意差なし) 3) 頻度が高い有害事象は、両群ともインフルエンザ様症状。次いで、倦怠感、抑うつであった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
125	8	Mangia A, et al.	Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	283人 [standard-duration(標準期間)群 (PEG-IFNα-2b+RBV 24週)70人、variable-duration(不定期間)群 (PEG-IFNα-2b+RBV 12週または24週)213人]	ヨーロッパ	男性(割合): standard-duration 群39人(56%)、variable-duration 群119人(56%) 平均年齢: standard-duration 群49.7歳、variable-duration 群46.6歳 平均体重: standard-duration 群69.5kg、variable-duration 群69.4kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2・3型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2002年6月~2004年1月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 76.7% (217人/283人)	1) 24週に比べて、12週の方が有害事象や離脱の頻度が高かった 2) ヘモグロビンの低下は、12週群4%(6人)、24週群9%(14人)にみられた 3) 他の有害事象の詳細な内容の記載はない
126	8	von Wagner M, et al.	Peginterferon-α-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 PEG-IFNα-2a (180μg/週)とRBV 800~1,200mg/日(体重65kg以下は800mg、65~85kgは1,000mg、85kgを超えると1,200mg)を4週投与し、その時点でHCV-RNAが600IU/mL未満(rapid virological response: RVR)であれば、8週時点で無作為に全体で16週治療群(A群)、または24週治療群(B群)に割り当てられた。RVRが得られなかった場合には全体で24週治療群に割り当てられた(C群)	153人 [A群71人、B群71人、C群11人] 平均年齢: A群38歳、B群39歳、C群42歳 平均体重: A群75.3kg、B群74.6kg、C群80.1kg	ドイツ・フランスの3次医療機関	男性/女性: A群52人/19人、B群41人/30人、C群4人/7人 前治療のないALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎(2型または3型)・肝硬変患者 適応基準: 18歳以上で、代償性のC型慢性肝炎(遺伝子型2型または3型)で、これまでにインターフェロン(IFN)αあるいはRBVによる治療を受けたことがない。 HCV-RNAは600IU/mLを超え、スクリーニング前18カ月以内に肝生検を受けている。スクリーニング時あるいは治療開始時にALT値が上昇している。好中球数1,500/μL以上、血小板数90,000/μL以上。治療開始時にヘモグロビン値は女性12g/dL以上、男性13g/dL以上 除外基準: 他の肝疾患、HIV感染、HBV感染、臨床的に意味のある血液・肝臓・代謝性・腎臓・リウマチ性・神経・精神疾患。臨床的に意味のある心臓疾患、心血管系異常、臓器移植、全身性感染症。臨床的に意味のある出血性疾患、悪性新生物、免疫抑制薬使用中、1年以内のアルコール過剰摂取や薬物乱用。妊娠中、授乳中、妊婦の男性パートナー リクルートの時期: 2002年2月~2004年3月 追跡期間: 治療終了後24週間	1) 死亡0人、重篤な有害事象7人、SVR 77.8% (119人/153人) 2) 治療開始4週で11人がRVRを得られなかった。治療終了時にウイルス学的反応(VR)は88%に得られた。SVRはA群82%、B群80%であり、これは両群間の差が片側検定、97.5%CIで最大11.5%の差となる。RVRが得られなかったC群ではSVR36%であり、B群と比べて有意に低かった。治療終了時のVRはC群72%・B群84%と両群で差がなかった。遺伝子型2型ではSVR92%であり、3型の73%より多かった。治療前のウイルス量には影響されなかったが、3型では、治療前ウイルス量が800,000IU/mLを超えるとSVR59%で、800,000IU/mL以下の85%に比べて低かった。遺伝子型2型感染の場合、A群とB群でSVR割合に差はなかった。3型感染の場合、HCV-RNAが800,000IU/mL以下では、A群とB群で差がなかったが、800,000IU/mLを超えるとSVRはA群67%・B群55%であった(P>0.2) 3) 不利益: 7人の重篤な有害事象が報告された(細菌感染、がん、憩室炎、パラノイド反応、肺炎、パートナーの妊娠、結核)。B群の1人のみが静脈内薬物乱用で治療中止となった。その他では、A群1人、B群5人、C群2人が安全性以外の理由で治療を中止した。全体として有害事象は、16週治療群では24週治療群に比べて少なかった。IFNとRBVによる有害事象で、それぞれ14%と11%の参加者が薬剤量減量あるいは治療を中止した。薬剤量調整が必要となった最も多い理由としては、好中球数減少(3%)、貧血(6%)であった	IFNの会社から、制限のない研究費を得ている		

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
127	8	Zeuzem S, et al; DITTO Study Group.	International, multicentre, randomized, controlled study comparing DITTO dynamical ly individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C.	2005	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン併用療法比較対照は標準治療(PEG-IFN α)	268人	ヨーロッパ	男性179人、女性89人 平均年齢: 41.6歳 $\pm$ 10.2歳 平均体重: 74.3kg $\pm$ 13.4kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年2月~2003年11月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象19人 3) SVR: 介入群60%、標準治療群60%	1) 典型的な副作用は潮紅、頭痛、頻脈であった 2) 重篤な有害事象として、虫垂炎やイレウスも含まれている
128	8	Abergel, et al; French multicentre study group.	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法	203人 [PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV(800mg/日) $\times$ 48週 101人、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV(800mg/日) $\times$ 48週 102人]	ヨーロッパ	男女比: PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV48週 1.8、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV48週 2.2 平均年齢: PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV48週 49.3歳、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV48週 51.1歳 平均BMI: PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV48週 25.9、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV48週 25.4	前治療のないALT値が異常であるC型肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡2人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 40.9% (83人/203人)	治療関連死: 自殺2人

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
129	8	Berg C, et al.	Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon- α -2a (40 kDa) and ribavirin.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法	64人	北米、南米、ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランド、台湾	男性51人、女性13人 平均年齢44歳 平均体重80kg $\pm$ 15kg	前治療無効・再燃のALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象5人 3) SVR 54.7% (35人/64人)	1) 頻度の高い有害事象は倦怠感(5%)、腹痛(3%)であった 2) 重篤な有害事象は貧血
130	8	Berg T, et al.	Extended treatment duration for hepatitis C virus type I: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon- α -2a plus ribavirin.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法(48週 vs. 72週)	455人	ヨーロッパ	男性250人、女性205人 平均年齢42.7歳 $\pm$ 11.44歳、平均体重75.8kg 平均ALTレベル2.52 $\pm$ 1.63IU/L(正常上限値比) 遺伝子型1b型感染者	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 適応基準: ドイツ18施設、HCV-RNA $\geq$ 1,000IU/mL以上、ALT高値、肝生検にて慢性肝炎像、好中球数 $\geq$ 1,500/ μ L以上、血小板数 $\geq$ 90,000/ μ L以上、ヘモグロビン値 $\geq$ 130g/L以上・女性 $\geq$ 120g/L以上、クレアチニン値 $\geq$ 1.5mg/dL未満 除外基準: 遺伝子型1b型以外の感染者、B型活動性肝炎、HIV感染、自己免疫性疾患、全身感染症、出血性疾患、免疫抑制治療、非代償性肝疾患、臓器移植、重篤な発作性疾患、精神疾患、心臓疾患、肺疾患、腎臓疾患、免疫不全、がん、アルコール依存、薬物中毒、妊娠中、避妊できない者、授乳中、妊娠中の妻を持つ男性 リクルートの時期: 2000年12月~2001年7月 追跡期間: 治療終了後24週間	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象61人(48週 36人、72週 25人) 3) SVR 53.2%(242人/455人) (48週 53%、72週 54%) 4) 両群(48週、72週)に著効率の有意差はなかったが、延長投与群では再燃を抑制する可能性が考えられた	1) 両群で有害事象の発生に差はなかった(48週 15.6%、72週 11.1%) 2) 有害事象の詳細は不明

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
131	8	Branđić, et al.; Pegasi Brazilian Study Group.	The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2a+リボビリン併用療法	117人 [(group A) 遺伝子型1型 24週: 32人、(group B) 遺伝子型1型 48週: 31人、(group C) 遺伝子型非1型 24週: 54人]	南米	男性/女性: 24週 19人/13人、48週 19人/12人、非1型 24週 46人/8人 平均年齢: 24週 41.1歳、48週 40.8歳、非1型 24週 42.3歳 平均体重: 24週 73.8kg、48週 76.4kg、非1型 24週 80.7kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者 リクルートの時期: 2001年3月~2003年8月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象6人 3) SVR: group A 19%、group B 48%、group C 76%	3群とも、インフルエンザ様症状(頭痛、発熱)が最も多く、40%以上にみられた
132	8	Bronicowicz, et al.	Effect of ribavirin in patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2a+リボビリン併用療法	516人	ヨーロッパ	男性306人、女性210人 平均年齢 46.2歳±11.5歳 平均体重 70.8kg±14.8kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2000年12月18日~2003年4月9日	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡1人(治療関連死0人) 2) 重篤な有害事象43人 3) SVR求められず	1) 死亡: 肝細胞がん1人 2) Am1のRNA陰性化群を無作為化してArm2、3に割り付け 上記はAm1のみ のデータである

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
133	8	Ciancio A, et al.	A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)+アマンタジン(AMA)(併用療法)	161人 [PEG-IFN+RBV 81人、PEG-IFN+RBV+AMA 80人]	ヨーロッパ	男性/女性: PEG-IFN+RBV 60人/21人、PEG-IFN+RBV+AMA 59人/21人 平均年齢: PEG-IFN+RBV 50歳、PEG-IFN+RBV+AMA 50歳 平均BMI: PEG-IFN+RBV 24.9、PEG-IFN+RBV+AMA 24.8	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年5月~2002年12月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡1人(治療関連) 2) 重篤な有害事象4人 3) SVR 29.6% (24人/81人)	死亡原因: 心筋梗塞1人
134	8	Ferenzi P, et al; Australian Hepatitis Study Group.	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)+アマンタジン(AMA)(併用療法)	209人 [group A: PEG-IFNα-2a+RBV+AMA 114人、group B: PEG-IFNα-2a+RBV+Placebo 95人]	オーストラリア	男性/女性: PEG-IFNα-2a+RBV+AM A 68人/46人、PEG-IFNα-2a+RBV+Placebo 65人/30人 平均年齢: PEG-IFNα-2a+RBV+AM A 45歳、PEG-IFNα-2a+RBV+Placebo 44歳 平均BMI: PEG-IFNα-2a+RBV+AM A 25.5、PEG-IFNα-2a+RBV+Placebo 25.7	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象1人 3) SVR: group A 46.5%(53人/114人)、group B 51.6%(49人/95人)	1) group A では12人、group Bでは6人が有害事象のため治療中止 2) group Aでは死亡例あり(自殺) 3) group AはQOLの改善がなかった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
135	8	Meyer-Wyss et al.; Swiss Asso- ciation on the Stud- y of the Liver (SAS L).	Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in the interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	219人 [PEG-IFNα-2b1.0μg/kg+RBV 113人、PEG-IFNα-2b1.5μg/kg+RBV 106人]	ヨーロッパ	男性(割合): PEG-IFNα-2b1.0μg/kg+RBV 64人(57%)、 PEG-IFNα-2b1.5μg/kg+RBV 76人(72%) 平均年齢: PEG-IFNα-2b1.0μg/kg+RBV 39歳、PEG-IFNα-2b1.5μg/kg+RBV 42歳 平均体重: PEG-IFNα-2b1.0μg/kg+RBV 72kg、PEG-IFNα-2b1.5μg/kg+RBV 73kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2000年11月~2002年6月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡1人(治療関連) 2) 重篤な有害事象19人 3) SVR 53.4% (117人/219人)	死亡: ヘロイン中毒1人
136	8	Yenice N, et al.	The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a・α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	74人① PEG-IFNα-2a+RBV37人、② PEG-IFNα-2b+RBV37人]	ヨーロッパ	男性/女性: PEG-IFNα-2a+RBV 13人/24人、PEG-IFNα-2b+RBV 10人/27人 平均年齢(男性/女性): PEG-IFNα-2a+RBV 48.2歳/50.9歳、PEG-IFNα-2b+RBV 50.8歳/50.85歳 平均体重: 記載なし	前治療のないALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: ①48.6%、②35.1%	両群とも、有害事象のための治療中止があった。その主たる理由は、汎血球減少症であった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
137	8	Yu ML, et al.	A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan.	2006	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法	60人[PEG-IFNα-2b+RBV24週群45人、PEG-IFNα-2b+RBV48週群15人]	台湾	男性/女性: 24週群28人/17人、48週群11人/4人 平均年齢: 24週群45.4歳、48週群45.1歳 平均体重: 24週群68.3kg、48週群68.6kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年9月~2004年11月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: 24週48.9%(22人/45人)、48週80%(12人/15人)	1) 有害事象としては両群ともに、インフルエンザ様症状が最も多かったが、差はなかった 2) その他の有害事象についても、両群に差はなかった
138	8	Zeuzem S, et al.	Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 1 and low pretreatment viremia.	2006	コホート研究	ペグインターフェロンα-2b+リバビリン併用療法	237人	ヨーロッパ	男性127人、女性110人 平均年齢42.2歳(範囲: 18-69歳) 平均体重71.3kg(範囲: 44-111kg)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象25人(11%) 3) SVR: 24週50%(117人/235人)、48週71%(27人/38人)	重篤な有害事象は抑うつ、無力症、腹痛、発熱、貧血、好中球減少、低カルシウム血症、掻痒、発疹、乾癬、アレルギー、甲状腺炎、難聴であった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
139	8	Carr C, et al.	Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C.	2007	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2b+リバビリン併用療法+導入療法	study 1: 484人 study 2: 407人	北米	study 1: 484人(男性331人、女性152人)、平均年齢45.5歳±8.1歳、平均体重は記載なし study 2: 407人(男性297人、女性110人)、平均年齢48.2歳±6.7歳、平均体重は記載なし	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: 導入療法あり20%、導入療法なし24%	有害事象は5%程度: 疲労感、抑うつ、不眠、筋肉痛、関節痛、過敏症、頭痛、インフルエンザ様症状、脱毛、体重減少、発熱
140	8	Diagno M, et al.	Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients.	2007	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2a+リバビリン(RBV)併用療法	72人① PEG-IFNα-2a 180μg/週 28人、② PEG-IFNα-2a 270μg/週 20人、③ PEG-IFNα-2a 360μg/週 24人]	ヨーロッパ	男性/女性: PEG-IFNα-2a 180μg/週 21人、PEG-IFNα-2a 270μg/週 15人/5人、PEG-IFNα-2a 360μg/週 20人/4人 平均年齢: PEG-IFNα-2a 180μg/週 40.0歳、PEG-IFNα-2a 270μg/週 44.5歳、PEG-IFNα-2a 360μg/週 41.0歳 平均体重: PEG-IFNα-2a 180μg/週 75.8kg、PEG-IFNα-2a 270μg/週 74.1kg、PEG-IFNα-2a 360μg/週 79.0kg	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象: ①11%、②5%、③4% 3) SVR: ①18%、②30%、③38%	3群ともに、インフルエンザ様症状が一般的で、無力症、頭痛、発熱、筋肉痛が多かった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
141	8	Diago M, et al.	Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon- α 2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate.	2007	ケースシリーズ	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法	475人	スペイン	男性319人、女性156人 平均年齢43.5歳 $\pm$ 10.2歳 平均体重74.3kg $\pm$ 13.7kg	前治療のないC型慢性肝炎(1型)リクルートの時期: 2002年5月~2005年5月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡1人(死因不明) 2) SVR 48% (95%CI: 43.3-52.3) 3) 重篤な有害事象6%(27人: てんかん、貧血、抑うつ、パラノイア、自殺念慮、膝炎、多発関節炎)	1) 何らかの有害事象あり15%[無力症(51%)、インフルエンザ様症状(24%)、不眠(24%)、掻痒(19%)、頭痛(19%)、貧血(17%)、過敏症(17%)、好中球減少(15%)] 2) 有害事象は、PEG-IFN α -2a+RBV併用療法に典型的なものである
142	8	Kamal SM, et al.	Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response.	2007	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法	358人 [group A(PEG-IFN α -2b+RBV 24週) 69人、group B(PEG-IFN α -2b+RBV 36週) 79人、group C(PEG-IFN α -2b+RBV 48週) 160人、対照群(PEG-IFN α -2b+RBV 48週) 50人]	エジプト	男性(割合): group A(24週) 37人(54%)、group B(36週) 32人(40%)、group C(48週) 100人(62%)、対照群 26人(52%) 平均年齢: group A 41.0歳、group B 40.5歳、group C 42.2歳、対照群 43.2歳 平均BMI: group A 28.5、group B 27.8、group C 28.6、対照群 28.9	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(4型)・肝硬変患者リクルートの時期: 2004年1月~2006年11月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 66.8%(239人/358人): group A 86%(59人/69人)、group B 76%(60人/79人)、group C 56%(90人/160人)、対照群 60%(30人/50人)	対照群と比較して、頻度の高い倦怠感、インフルエンザ様症状は群間で差があったが、頭痛をはじめとするその他の有害事象には差はなかった

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
143	8	Kuboki M, et al.	Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients.	2007	無作為比較対照試験(多施設共同・プラセボ対照・二重盲検)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法	1) 前治療なし、PEG-IFNα-2a+RBV併用群 99人 2) 前治療なし、PEG-IFNα-2a単独群 101人 3) 以前の治療で効果なし、または再燃がみられた、PEG-IFNα-2a+RBV併用群 100人	日本 43施設	1) 前治療なし、PEG-IFNα-2a+RBV併用群: 男性62人、女性37人、平均年齢52.0歳 2) 前治療なし、PEG-IFNα-2a単独群: 男性59人、女性32人、平均年齢50.6歳 3) 効果なし・再燃、PEG-IFNα-2a+RBV併用群: 男性74人、女性26人、平均年齢52.0歳	20歳以上、ALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変で、前治療がない者(遺伝子型1b型)。および、以前の治療で効果なし、または再燃がみられた者 除外基準: 好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、貧血、HBV感染、非代償性肝疾患、臓器移植、クシアチニンクリアラランス低下、精神疾患の悪化、糖尿病の悪化、悪性腫瘍、重篤な心疾患または呼吸器疾患、免疫系疾患、網膜症 研究期間: 2002年6月~2004年9月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	前治療がない者のSVRは、RBV併用群では61%、PEG-IFN単独では26%で、有意差がみられた(P<0.001)。以前のIFN単独療法で効果なかった者のSVRは51%、IFN単独療法の後に再燃がみられた者では50%であった(いずれもRBV併用)。治療中断は、前治療がないRBV併用群で19.8%、前治療がないPEG-IFN単独で15.2%。効果なし・再燃がみられた者では、治療中断は18.0%であった。副作用は、RBV併用群で死亡1%。重篤な有害事象はRBV併用群で12.9%、PEG-IFN単独で11.1%、効果なし・再燃がみられた者(RBV併用群)では9%であった	本研究は、日本の43施設で、プラセボ対照・二重盲検無作為割付によって、PEG-IFN単独と、RBV併用の効果が比較されているため、この結果は大いに参考になる。ただし、以前にIFN療法を受けた者や、その後に再燃がみられた者については、比較対照群がないため、他の治療法と比較することはできない
144	8	Marcin P, et al.	Phase 2 study of the combination of onimerimpepo with peginterferon on-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C.	2007	無作為比較対照試験[プラセボ対照・二重盲検・メリメボデブ(MM)PD)のフェーズII試験]	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法(さらに、MMPDを併用した場合の効果を比較)	PEG-IFNα-2b+RBV+プラセボ: 10人 PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD25mg: 10人 PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD25mg: 10人 PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD50mg: 11人	ヨーロッパ (フランス) 8施設、ベルギー 5施設	PEG-IFNα-2b+RBV+プラセボ: 平均年齢51.4歳、平均体重75.8kg PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD25mg: 平均年齢48.5歳、平均体重64.8kg PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD50mg: 平均年齢48.4歳、平均体重72.0kg	C型慢性肝炎(遺伝子型1型)で、前治療無効の18~70歳 除外基準: 再燃、C型慢性肝炎以外肝疾患、PEG-IFNα禁忌、RBV禁忌、妊娠の可能性、アルコール・薬物中毒、その他の重篤な疾患 研究期間: 2002年5月~2004年1月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	PEG-IFNα-2b+RBV+プラセボでは、SVRは30% (3人/10人) PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD25mgでは、SVRは20% (2人/10人) PEG-IFNα-2b+RBV+MMPD50mgでは、SVRは73% (8人/11人)	この論文は、無作為比較対照試験であるが、評価対象薬剤がMMPDであること、対象人数が極端に少ないことから、PEG-IFNα-2b+RBV併用療法の効果を検討することは困難である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
145	8	Pearlman BL, et al.	Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders .	2007	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2b+リバビリン併用療法(スロレーレスポンダーに対する治療延長効果)	48週まで治療(グループA): 49人 72週まで治療(グループB): 52人	アメリカ (アトランタ医療センター、シエナフェイールドヘルスセンター)	HCV-1型に感染した前治療のない18歳以上の患者 グループA: 男性33人、平均年齢56歳、平均BMI 28.8 グループB: 男性34人、平均年齢54歳、平均BMI 29.1	C型慢性肝炎(1型)、ALT値異常、前治療がなく、18歳以上で、治療24週までにスロレーレスポンダーと判定された者 除外基準: HIVとの重感染、1型以外のHCV、非代償性肝硬変、HBVなど、他由来の肝疾患、血小板数減少、好中球数減少、ヘモグロビン値低下、精神疾患の悪化、心・呼吸器疾患の障害、血色素異常、サルコイドーシス、悪性新生物、免疫異常、妊娠のリスク、アルコール・薬物中毒 2003年6月~2005年9月に登録	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	グループAでは、SVRは9人/49人(18%)で、グループBでは、SVRは20人/52人(38%)であった(P=0.03)。また、グループAでは、再燃は13人/22人(59%)、治療延長は5人/25人(20%)にみられた。治療延長に伴う重篤な有害事象はみられなかった	本論文は、標準的な治療期間に重篤な副作用がみられずに治療完了に至ったスロレーレスポンダーを対象としている。スロレーレスポンダーに対して、さらなる治療延長をすることによって、利益をもたらす可能性があるという結論は、受け入れ可能である。ただし、一般的な患者に対して、治療延長の効果を検証したものではないため、その点を区別しておく必要がある
146	8	Shiffman ML, et al.	Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha.	2007	無作為化比較対照試験(オープンラベル)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)+エポエチンα併用療法(エポエチンαの併用効果を比較)	PEG-IFNα-2b+RBV(体重ベース)併用群 48人 PEG-IFNα-2b+RBV(体重ベース)エポエチンα併用群 49人 PEG-IFNα-2b+RBV(高用量)+エポエチンα併用群 49人	アメリカ (バージニア州立大学医療センターなど、詳細不明)	PEG-IFN+RBV: 男性56%、平均年齢49歳、平均体重82kg PEG-IFN+RBV+エポエチンα: 男性63%、平均年齢48歳、平均体重83kg PEG-IFN+RBV(高用量)+エポエチンα: 男性56%、平均年齢45歳、平均体重82kg	前治療のないC型慢性肝炎(1型)患者 除外基準: 血液・組織学的検査で慢性肝炎以外がみられた、HBV感染、貧血、1型以外のHCV感染、アルコール・薬物中毒、HIV感染、妊娠、クレアチニン異常、移植経験、腹水、肝性脳症、静脈瘤出血、Child-Pugh 6以上、血小板数減少、白血球数減少	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、PEG-IFN+RBV併用群29%、PEG-IFN+RBV+エポエチンα併用群19%、PEG-IFN+RBV(高用量)+エポエチンα併用群49%であった(P<0.05)。再燃では、PEG-IFN+RBV併用群36%、PEG-IFN+RBV+エポエチンα併用群40%、PEG-IFN+RBV(高用量)+エポエチンα併用群8%であった(P<0.05)	この論文は、PEG-IFNα-2b+RBV併用療法に、さらにエポエチンαを追加投与することによって、副作用に伴う治療中断者を少なくし、SVRを改善できるかどうか検討したものである。したがって、PEG-IFNα-2b+RBV併用療法の有効性を、直接評価したものでない。ただし、エポエチンαを追加投与することによって、RBV投与量の減少を抑える(あるいはRBV投与量を増加させて治療効果を高められる)可能性はある

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定期間	評価指標	結果	コメント
147	8	Sjogren MH, et al.	Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin.	2007	無作為比較対照試験 (オープンラベル・多施設共同)	コンセンサスIFN+リバビリン (RBV)併用療法と、ペグインターフェロン (PEG-IFN)α-2b+RBV併用療法の比較	コンセンサスIFN+RBV併用療法 30人 PEG-IFNα-2b+RBV併用療法 29人	アメリカ (ワシントン、他) 多施設共同研究	コンセンサスIFN+RBV併用群: 男性 70%、平均年齢45歳、体重中央値91kg PEG-IFNα-2b+RBV併用群: 男性 65.5%、平均年齢46歳、体重中央値82kg	18歳以上の前治療のないC型慢性肝炎(1型)・代償性肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝疾患、血色素量減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、プロトロンビン時間増加、大うつ病、その他の精神疾患	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRIは、コンセンサスIFN+RBV併用群11人/30人(37%)、PEG-IFNα-2b+RBV併用群12人/29人(41%)であった(P=0.792、両群で有意差なし) 重篤な副作用は、コンセンサスIFN+RBV併用群10%、PEG-IFNα-2b+RBV併用群7%であった	PEG-IFNα-2b+RBV併用療法と、コンセンサスIFN+RBV併用療法を比較した研究である。著者の結論によると、両群の治療効果は同程度と思われる。ただし、対象数が少ないため、明確な判断は困難である
148	8	Yu ML, et al.	A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C.	2007	無作為比較対照試験 (オープンラベル・多施設共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 (より短い16週の治療期間で24週治療と同等の効果があるか検証)	16週治療群 50人 24週治療群 100人 (1対2の比率)	台湾 (1医療センター、3地域基幹病院)	16週治療群: 男性32人 (64%)、平均年齢50.8歳、平均体重67.7kg 24週治療群: 男性58人 (58%)、平均年齢49.9歳、平均体重65.8kg	18-65歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2型)患者 除外基準: 好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、クレアチニン異常、妊娠・授乳中、2型以外のHCV感染、HIV感染、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、ウイルス性肝炎、alアンチトリプシン不全、非代償性肝硬変 (Child-Pugh B・C)、肝不全、アルコール中毒、精神疾患、肝移植、肝細胞がん 研究期間: 2003年9月~2005年12月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRIは、24週治療群95人/100人(95%、95%CI: 91-99)、16週治療群47人/50人(94%、95%CI: 87-100)であった。ただし、治療終了時にウイルスが検出なかったものの、その後24週以内にウイルスが検出された例は、24週治療群3.1%、16週治療群6%であった	C型慢性肝炎患者(2型)に対し、PEG-IFNα-2a+RBV併用療法を実施した場合、通常よりも短い治療期間であっても同等の治療効果がみられるかどうかを検証したものである。治療終了時にウイルスが検出されなかったものの、24週治療群3.1%、16週治療群6%であり、違

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
149	8	Angelico M, et al; SMIE C II Invest igator s.	Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponder s; the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C.	2008	無作為化比較試験 (多施設共同オープンラベル、フェーズIIIb臨床試験)	ベグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 [治療開始後12週以内にはウイルス陰性化(EVR)の場合、PEG-IFNα-2a単独とPEG-IFNα-2a+RBV併用療法を比較。非EVRの場合、PEG-IFNα-2a+RBV併用とPEG-IFNα-2a+RBV+アマンタジン(AMA)併用療法を比較]	210人 EVR 121人 (PEG-IFNα-2a単独 64人、PEG-IFNα-2a+RBV併用 57人) 非EVR 89人 (PEG-IFNα-2a+RBV併用 42人、PEG-IFNα-2a+RBV+Aマ併用 47人)	イタリア (中部イタリア、サルデーニャの12クリニック)	登録時の230人: 男性 69%、平均年齢42歳、平均BMI 24.6 治療法別の情報なし	18~65歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 (除外基準: 非代償性肝硬変(腹水、消化管出血、肝性脳症)、HBV感染、HIV感染、好中球数減少、血小板数減少、血色素量減少、クレアチニン異常、アルコール・薬物中毒、妊娠の可能性、授乳中、自己免疫疾患、重度の精神疾患、がん、重度の呼吸器疾患・腎疾患・心疾患 2001年に計画	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	EVR(121人/210人、57.6%)では、SVRはPEG-IFNα-2a単独38人/64人(59.3%)、PEG-IFNα-2a+RBV併用38人/57人(67.2%)であった(有意差なし)。非EVR(89人/210人、42.4%)では、SVRはPEG-IFNα-2a+RBV併用7人/42人(16.7%)、PEG-IFNα-2a+RBV+AMA併用15人/47人(31.9%)であった(有意差なし、P=0.07) 治療中断は32人(13.9%)にみられた。早期に中断した20人のうち、重篤な有害事象は6人(重度のうち病1人、甲状腺機能亢進2人、アナフィラキシー反応1人、黄疸を伴う急性肝炎1人、重度の乾癬1人)であった	基本的には、治療法による有意差はみられていない。可能性として、HCV遺伝子型1型と4型では非EVRの後に、PEG-IFNα-2a+RBV+AMA併用でSVRが改善するかもしれないが、対象数が少ないため、この研究で断定することはできない
150	8	Bain VG, et al; Canadian PEG ASY Study Group.	Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin.	2008	介入研究 (リバビリン投与量の決定は、調査者の裁量であり、無作為化はなない)	ベグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 (RBV800mg/日投与群と1,000mg/日・1,200mg/日投与群の比較)	RBV800mg/日投与群 339人 RBV1,000・1,200mg/日投与群 552人	カナダ	RBV800mg/日投与群: 男性 234人(69%)、平均年齢45歳、平均体重81kg RBV1,000・1,200mg/日投与群: 男性382人(69%)、平均年齢47.1歳、平均体重80kg	前治療のないC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 (代償性疾患) 除外基準: 前治療がある、HCV遺伝子型1型以外	SVR(ウイルス学的著効)	SVRは、RBV800mg/日投与群152人/339人(45%)、RBV1,000・1,200mg/日投与群297人/552人(54%)であった。多変量解析モデルによると、RBVの最適投与量(%)に対するSVRのオッズ比は1.26 (95%CI: 1.14-1.39, P<0.001)であった	この研究は、無作為化比較対照試験ではない。したがって、研究の初期では800mg/日投与、後期では1,000・1,200mg/日投与が多く、これらは研究者の裁量で決定しており、治療期間についても統一されていないことなど、バイアスを生じる要因が含まれている。これらのバイアスが存在していることは記述されているが、どの程度差があるのかについてはデータが示されていないため、検証することはできない

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
151	8	Lagging M, et al; NOR Dyna mIC Study Group.	Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection.	2008	無作為化比較対照試験 (オープンラベル・国際多施設共同、フェーズIII試験)	ペグインターフェロンα-2a+リバビリン併用療法	治療期間12週群: 194人 治療期間24週群: 188人	ヨーロッパ (デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン) 31施設	12週群: 男性123人、平均年齢41.5歳、平均体重79.8kg 24週群: 男性105人、平均年齢42.0歳、平均体重76.5kg	18歳以上の前治療のないC型慢性肝炎(2・3型)・肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝疾患、2・3型以外のHCV感染、HBV感染、HIV感染	SVR(ウイルス学的著効)	遺伝子型2型では、SVRは12週群56%、24週群82%で、有意差がみられた(P=0.0057)。同様に、遺伝子型3型では、SVRは12週群58%、24週群78%で、有意差がみられた(P=0.0015)。この治療効果の差は、線維化の有無にかかわらず認められた。また、40歳以上で治療効果に顕著な差がみられた	治療期間を短くした場合に、標準的治療と同程度の効果がみられるのかを検証したものであり、対象数や統計学的検出力も十分にである。さらに、HCV-RNAの検出限界が15IU/mlとなっていて、他の研究では見逃してしまうレベルで評価を行っている。以上より、治療期間を短くした場合にも標準的治療よりも効果が劣るという結論は十分に信用できる
152	8	Napoli N, et al.	The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response.	2008	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン併用療法 [治療開始4週までにウイルス学的反応(RVR)がみられた者を対象に、残り治療期間44週のPEG-IFN-α-2bの投与量で2群に分けて比較・検討]	残り44週のPEG-IFNα-2b 1.5μg/kg/週群: 17人 残り44週のPEG-IFNα-2b 1.0μg/kg/週群: 14人	明記されていない	1.5μg/kg/週群: 男性11人、平均年齢47.3歳 1.0μg/kg/週群: 男性10人、平均年齢46.9歳	連続した45人の前治療のないC型慢性肝炎(1b型)患者で、RVRがみられた31人 除外基準: 非代償性肝硬変、ヘモグロビン値低下、好中球数減少、血小板数減少、重篤な精神疾患、重篤な心疾患、ヘモグロビン異常、血友病、自己免疫疾患、HIV感染、肝移植、その他の肝疾患	治療開始後6カ月のSVR(ウイルス学的著効)	治療開始後6カ月のSVRは、1.5μg/kg/週群16人/17人(94.1%)、1.0μg/kg/週群13人/14人(92.8%)であった(有意差なし)	対象者は、RVRがみられたこと、および調査人数が少ないことから、この結論を一般化することはできない

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
153	8	Roffi L, et al; Gruppo Epatologici Lombardi.	Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis.	2008	無作為化比較対照試験(多施設共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法 [従来のインターフェロン(IFN)α-2b+RBV併用療法と比較] PEG-IFNα-2b+RBV併用療法の比較]	PEG-IFNα-2b+RBV併用療法 57人 従来のIFNα-2b+RBV併用療法 36人	北イタリア(地域の中核病院、施設を共有する)	PEG-IFNα-2b+RBV併用療法: 男性36人、女性21人、平均年齢56歳、平均体重75kg、遺伝子型1型58% 従来のIFNα-2b+RBV併用療法: 男性20人、女性16人、平均年齢55.5歳、平均体重72kg、遺伝子型1型78%	65歳未満のALT値が異常であるC型代償性肝硬変患者 除外基準: ヘモグロビン値低下、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ビリルビン値異常、アルブミン値異常、クレアチニン値異常、肝細胞がん、非代償性肝硬変Child-Pugh分類 B・C、静脈瘤F2・F3、HIV感染、HBV感染、臓器移植経験、HCV以外の肝疾患 研究期間: 2002年1月~2003年12月	SVR(ウイルス学的著効) SVRは、PEG-IFNα-2b+RBV併用療法25人/57人(44%)、従来のIFNα-2b+RBV併用療法12人/36人(33%)であった(P=0.31)。遺伝子型1型では、両群でSVRの差はなかった(PEG-IFN24% vs. IFN25%, P=0.94)。遺伝子型2型でも、両群でSVRに差はなかった(PEG-IFN80% vs. IFN67%, P=0.52)。同様に、遺伝子型3型でも、両群でSVRに差はなかった(PEG-IFN56% vs. IFN50%, P=0.89)	従来のIFNα-2b+RBV併用療法と、PEG-IFNα-2b+RBV併用療法(の効能と安全性)を比較し、両群で差がなかったという結論である。著者らは、第1種の過誤をα=0.05、第2種の過誤をβ=0.2として、介入群: 対照群を3:2とするで、患者数は最低でも200人が必要となることを示している。したがって、PEG-IFNの効果が同程度(あるいは従来のIFNよりも優位)であることを示すには、サンプル数が不足していると思われる	
154	8	Scott G, et al.	Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study.	2008	無作為化比較対照試験(オープンランダム)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法とPEG-IFNα-2b+RBV併用療法の比較	PEG-IFNα-2a+RBV: 男性42人、女性29人、平均年齢45.86歳、平均体重80.7kg PEG-IFNα-2b+RBV: 男性40人、女性32人、平均年齢47.82歳、平均体重78.9kg	イタリア・フィレンツェ大学	PEG-IFNα-2a+RBV: 男性42人、女性29人、平均年齢45.86歳、平均体重80.7kg PEG-IFNα-2b+RBV: 男性40人、女性32人、平均年齢47.82歳、平均体重78.9kg	前治療(ペグ化されていないIFN+RBV併用療法)無効であったALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 除外基準: 6カ月以内に免疫抑制剤の投与、HCV以外の肝疾患、HIV感染、薬物乱用、うつ病などの臨床的・社会的問題がある、非代償性肝疾患、腹水、食道静脈瘤、脳障害、授乳中、妊娠中、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、AFP値異常、肝細胞がん 研究期間: 2001年11月~2007年6月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度 SVRは、PEG-IFNα-2a+RBV14人/71人(19.7%)、PEG-IFNα-2b+RBV13人/72人(18.0%)であった 重篤な副作用による治療中断は、PEG-IFNα-2a+RBV10人、PEG-IFNα-2b+RBV8人であった。重篤な精神疾患(躁病、幻覚、自殺企図)は、PEG-IFNα-2a+RBV4人、PEG-IFNα-2b+RBV3人であった。また、15%以上の体重減少により治療中断となったのは、PEG-IFNα-2a+RBV5人、PEG-IFNα-2b+RBV3人であった。さらに、両群1人ずつが重篤な頭痛、持続性の高熱で治療中断となった	治療法が目隠しされていず、対象数が不足しているため、PEG-IFNα-2a+RBVとPEG-IFNα-2b+RBVによる治療の有効性を比較することは困難である。しかし、IFN+RBVによっても治療無効であった例でも、PEG-IFN+RBVで20%程度のSVRを達成できる可能性がある。ただし、重篤な副作用の発生にも注意すべきである	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定期間	評価指標	結果	コメント
155	8	Sood A, et al.	Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3; an Indian experience.	2008	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFNα-2b)+リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFNα-2b低用量1.0μg/kg/週と標準用量1.5μg/kg/週の治療効果を比較)	PEG-IFNα-2b低用量(1.0μg/kg/週)+RBV 76人 PEG-IFNα-2b標準用量(1.5μg/kg/週)+RBV 27人	インド(詳細不明)	PEG-IFNα-2b低用量群: 男性67人、女性9人、平均年齢43.1歳、線維化平均2.34点 PEG-IFNα-2b標準用量群: 男性21人、女性6人、平均年齢37.3歳、線維化平均1.64点	16-70歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(3型)・肝硬変患者 除外基準: 3型以外のHCV感染、白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、HBV感染、HIV感染、アルコール中毒、薬物乱用、精神疾患、甲状腺機能異常、妊娠中、授乳中、非代償性肝疾患、その他の肝疾患(自己免疫性、薬物由来など)、重篤な疾患の存在(悪性新生物、循環器系疾患、重度の糖尿病)	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、低用量群60人/76人(78.9%)、標準用量群25人/27人(92.6%)であった(P=0.145)。標準用量群が副作用のため治療を中断した	無作為化の手順や目隠しの有無、調査対象地域など、詳細な情報が記載されていない。治療の優劣を比較するための標本数が不足していると思われる。以上より、低用量でも同等の効果を得られるとする本論文の結論は参考程度である
156	8	Tang KH, et al.	Clinical trial: individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin.	2008	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2a+リバビリン併用療法 1) 治療開始12週以内にウイルスが消失した者に対して、12週・24週・36週の治療を追加した場合の治療効果を無作為に比較 2) 12週以内にウイルスが消失しなかった者に13人は計48週の標準治療を実施	45人 治療開始12週以内にウイルスが消失した32人のうち、治療を12週追加11人、24週追加10人、36週追加11人、12週以内にウイルスが消失しなかった残り13人は計48週の標準治療を実施	イギリス(ロンドンの大学病院)白人89%	12週追加群: 男性4人、女性7人、平均年齢42歳、平均体重70kg 24週追加群: 男性5人、女性5人、平均年齢38歳、平均体重69kg 36週追加群: 男性8人、女性3人、平均年齢41歳、平均体重79kg 標準治療(計48週)群: 男性9人、女性4人、平均年齢41歳、平均体重71kg	18-65歳のC型慢性肝炎(1型)の一連の患者 除外基準: HBV感染、HAV感染、HIV感染、全身性の疾患、精神疾患、アルコール中毒、薬物乱用 治療開始12週以内にウイルスが消失した者は、無作為にその後の治療期間を3群に割り付けた。12週以内にウイルスが消失しなかった者は標準治療を実施	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	治療開始12週以内にウイルスが消失した者のSVRは、12週追加群5人/11人(45%)、24週追加群8人/10人(80%)、36週追加群8人/11人(73%)であった。また、治療開始12週以内にウイルスが消失しなかった標準治療群では、SVR4人/13人(31%)であった	調査対象数は十分ではないが、12週でウイルス消失した者について、最低でも24週以上の治療の追加が必要であると述べている著者の主張は受け入れ可能である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
157	8	von Wagner M, et al.	Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection.	2008	無作為化比較対照試験 (二重盲検・プラセボ対照・多施設共同、フェーズIII臨床試験)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、アマンタジン(AMA)を併用した場合の効果をプラセボを用いて比較]	PEG-IFNα-2a+RBV+AMA 352人 PEG-IFNα-2a+RBV+プラセボ 352人	ドイツ 45施設	AMA併用群: 男性185人、女性167人、平均年齢46.3歳、平均体重76.7kg プラセボ群: 男性183人、女性169人、平均年齢45.4歳、平均体重74.0kg	18歳以上で、前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)患者。好中球数、血小板数、ヘモグロビン値がいずれも正常の者 除外基準: HIV感染、HBV感染、血液疾患、肝疾患、代謝性疾患、腎疾患、リウマチ、神経系・精神系疾患、心疾患、心血管疾患、臓器移植、全身感染、出血、悪性新生物、免疫抑制剤の服用、アルコール乱用、薬物乱用、妊娠中(パートナーの男性を含む)、授乳中、心筋症、心房ブロック、徐脈、ペースメーカー移植、心電図異常(QT間隔)、チアジド化合物の処方、不整脈、パーキンソン病 研究期間: 2003年7月~2007年2月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、AMA併用群171人/352人(48.6%)、プラセボ群186人/352人(52.8%)であった。治療脱落率は、AMA併用群32%で、プラセボ群23%より有意に高かった(P=0.01) 重篤な副作用は52人/705人(7.4%)で報告があり、AMA併用群31人、プラセボ群28人であった。治療8週目でプラセボ群1人が死亡した(詳細不明)	本研究は、二重盲検・プラセボ対照で行われており、対象数も多い。したがって、PEG-IFNα-2a+RBV併用療法に、さらにAMAを併用しても、治療効果は高まらないという結論は受け入れ可能である
158	8	Yu ML, et al.	Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial.	2008	無作為化比較対照試験 (オープン・ラベル・多施設共同)	ペグインターフェロンα-2a+リバビリン併用療法 (24週治療群と48週治療群の2群で治療効果を比較)	24週治療群: 男性57人(57%)、平均年齢49.7歳、平均体重65.5kg 48週治療群: 男性58人(58%)、平均年齢49.1歳、平均体重67.5kg	台湾 (1医療センター、3地域基幹病院)	18~65歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者。好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値のいずれも異常がなく、妊娠(可能性含む)していない、授乳中でない者 除外基準: HCV1型以外、HBV感染、HIV感染、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、ウィルソン病、α1アンチトリプシン欠損症、非代償性肝硬変、明白な肝疾患、アルコール中毒、精神疾患、肝移植歴、肝細胞がん 研究期間: 2005年4月~2007年5月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、24週治療群59%、48週治療群79%であった(P=0.002)。再燃は、24週治療群36.6%、48週治療群12.2%であった(P<0.0001)。治療中断は、24週治療群3%、48週治療群10%であった(P=0.045)。重篤な副作用は、24週治療群で静脈瘤出血1人、48週治療群で歩行障害1人であった	たとえRVRがみられたとしても、治療期間を24週ではなく48週とする方が、治療成績が有意に優れるとする著者らの主張は受け入れ可能である	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
159	8	Zeuzem S, et al.	Albinterferon alpha-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	2008	無作為化比較対照試験 (オーストラリア・ベネズエラ・国際多施設共同、フェーズ IIb 臨床試験)	ペグインターフェロン (PEG-IFN)α-2a+リビン (RBV)併用療法 [Albinterferon (alb-IFN)α-2b+RBV併用群と PEG-IFNα-2a+RBV併用群の比較]	PEG-IFNα-2a+RBV群 114人 alb-IFNα-2b(900μgを2週に1回)+RBV群 118人 alb-IFNα-2b(1,200μgを2週に1回)+RBV群 110人 alb-IFNα-2b(1,200μgを4週に1回)+RBV群 116人	オーストラリア、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、ポーランド、ルーマニア、マダガスカル、8カ国 82名 医療センター	PEG-IFNα-2a群: 男性 57.9%、平均年齢 41.9歳、平均体重 73.4kg 2b(900μgを2週に1回)群: 男性 55.9%、平均年齢 42.5歳、平均体重 74.6kg alb-IFNα-2b(1,200μgを2週に1回)群: 男性 58.2%、平均年齢 41.3歳、平均体重 76.4kg 2b(1,200μgを4週に1回)群: 男性 67.2%、平均年齢 42.7歳、平均体重 77.3kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝硬変、その他の肝疾患、血小板数減少、好中球数減少、中等度以上の精神疾患、免疫性疾患、甲状腺疾患、HBV感染、HIV感染、重篤な疾患の存在、アルコール・薬物依存 研究期間: 2005年5月~2007年5月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、PEG-IFNα-2a群57.9%、alb-IFNα-2b(1,200μgを2週に1回)群58.5%、alb-IFNα-2b(1,200μgを4週に1回)群55.5%、alb-IFNα-2b(1,200μgを2週に1回)群50.9%であった(P=0.64)。再燃は、PEG-IFNα-2a群28.9%、alb-IFNα-2b(900μgを2週に1回)群20.9%、alb-IFNα-2b(1,200μgを2週に1回)群30.7%、alb-IFNα-2b(1,200μgを4週に1回)群28.4%であった(P=0.34)。有害事象による治療中断は、PEG-IFNα-2a群6.1%、alb-IFNα-2b(900μgを2週に1回)群9.3%、alb-IFNα-2b(1,200μgを2週に1回)群18.2%、alb-IFNα-2b(1,200μgを4週に1回)群12.1%であった(P=0.04)。死亡は、PEG-IFNα-2a群で1人(気管支炎に伴う心停止)みられた	本研究は、フェーズ IIbの臨床試験として計画されたものである。本研究の結果によると、HCV1型に対して、alb-IFNα-2b+RBV併用療法は、PEG-IFNα-2a+RBV併用療法と同程度の治療効果がみられる可能性があり、また治療計画上で患者負担を軽減できる可能性も考えられる。しかしその一方で、重篤な有害事象により治療中断に至る頻度が増加する可能性も否定できないことがうかがえる。したがって現時点では、alb-IFNα-2b+RBV併用療法の利点・欠点を慎重に見極める必要がある
160	8	Andriulli A, et al.	Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin.	2009	無作為化比較対照試験 (オーストラリア・ベネズエラ・国際多施設共同)	ペグインターフェロン (PEG-IFN)α-2a+リビン (RBV)併用療法 [治療開始4週までに効果が見られなかった(RVR)者に対し、以降RBV中止群とPEG-IFNα-2a+RBV併用群に振り分けて治療効果を比較]	RVR後からRBV中止群: 男性 59%、平均年齢 52.73歳、平均体重 73.06kg PEG-IFNα-2a+RBV併用群: 男性 49%、平均年齢 52.59歳、平均体重 70.61kg	イタリア 7医療センター	18-70歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2・3型)患者 除外基準: 白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、HIV感染、アルコール乱用、薬物中毒、慢性疾患、精神疾患、自己免疫疾患、妊娠中、授乳中 研究期間: 2005年7月~2006年10月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、RBV中止群32人/59人(54%)、PEG-IFNα-2a+RBV併用群50人/61人(82%)であった(SVRの差28%、95%CI: 26.5-29.5, P<0.001)。再燃は、RBV中止群27人/59人(46%)、PEG-IFNα-2a+RBV併用群10人/61人(17%)であった(再燃の差29%、95%CI: 27.5-30.6, P<0.001)。この差は、ウイルス量高値の者で顕著であり、低値の者には、RBV中止が適切かもしれない。IFN関連の副作用は、RBV中止群63%、PEG-IFNα-2a+RBV併用群66%にみられた	RVRとなった者について、その後のRBVを中止する(PEG-IFNα-2a単独とする)場合の治療効果を比較したものである。ウイルス量が700,000IU/mL未満かつRVRとなった者は、途中でRBVを中止してPEG-IFNα-2a単独で治療を継続しても、治療効果は劣らないという結論は、一つの可能性として考えられる	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
161	8	Bressler B, et al.	Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alpha-2a (40KDa) (PEGASY S).	2009	無作為化比較対照試験 (オープンランダム・単一施設)	ペグインターフェロン (PEG-IFN)α-2a+リバビリン併用療法 (180μg/週投与群と270μg/週投与群の比較)	180μg/週投与群 20人 270μg/週投与群 20人	カナダ (トロント)	180μg/週投与群: 男性12人、女性8人、平均年齢47.3歳、平均体重99.0kg (BMI 34.0) 270μg/週投与群: 男性14人、女性6人、平均年齢44.3歳、平均体重98.0kg (BMI 31.4)	18歳以上の肥満者 (BMI 30以上) で、妊娠の可能性がなく、前治療のない、ALT値が異常であるC型慢性肝炎患者 (肝硬変なし) 除外基準: 他の論文中に記載してある リクルート期間: 2002年8月~2004年3月	SVR(ウイルス学的著効) および有害事象の頻度	SVRは、180μg/週投与群14人(20人(70%)、270μg/週投与群15人(19人(79%))であった。遺伝子型1型に限定すると、SVRは180μg/週投与群8人(14人(57%)、270μg/週投与群10人(14人(71%))であった。重篤な副作用は4人、うち180μg/週投与群で心筋梗塞、肺炎、270μg/週投与群で虫垂炎、重度の過敏症がみられた	肝硬変がなく、BMI 30以上の肥満者について、特に遺伝子型1型の場合、PEG-IFNα-2a投与量を270μg/週に引き上げること、治療成績を改善するかもしれないとする著者の結論は、一つの可能性として受け入れられると思われる。ただし、対象数が少ないため、この結論だけで断定することは困難である
162	8	Hézode C, et al; PROVE2 Study Team.	Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.	2009	無作為化比較対照試験 (国際施設共同・部分的二重盲検・ブラセボ対照、フェーズIIb臨床試験)	ペグインターフェロン (PEG-IFN)α-2a+リバビリン (RBV) 併用療法 (さらにテラプレビル併用との組み合わせ)	334人: 対照群を含め4群に分類 T12PR24群 (テラプレビルとPEG-IFNα-2a+RBV併用12週後、合計24週) 81人 T12PR12群 (テラプレビルとPEG-IFNα-2a+RBV併用12週) 82人 T12P12群 (テラプレビルとPEG-IFNα-2a併用12週) 78人 PR48群 (対照群: PEG-IFNα-2a+RBV48週、12週はブラセボ併用) 82人	フランス、ドイツ、イギリス、オーストリア: 28医療センター	HCV遺伝子型1型の未治療患者 T12PR24群: 男性54人、年齢中央値46歳、BMI中央値24 T12PR12群: 男性49人、年齢中央値44歳、BMI中央値23 T12P12群: 男性43人、年齢中央値45歳、BMI中央値24 PR48群: 男性46人、年齢中央値45歳、BMI中央値24	18-65歳の前治療のないALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎患者 (I型) 除外基準: 試験開始前2年以内に組織学的肝硬変と診断された患者 2006年8月2日~2007年1月17日 登録	SVR(ウイルス学的著効) および有害事象の頻度 SVR: HCV-RNA検査 有害事象: 身体学的検査、血液・生化学検査など	SVRは、T12PR12群とT12P12群を合わせた群48%、一方PR48(対照)群46%で有意差を認めなかった。T12PR12群のSVR60%はT12P12群のSVR36%に比し高率だった (P=0.003)。T12PR24群はSVR69%で、PR48群に比し高率だった (P=0.004) 不利益については、テラプレビル投与群では対照群に比し搔痒、皮疹を多く認めた。Grade3皮疹はテラプレビル投与群3~7%に対し、対照群では認めなかった。また、T12PR12およびT12P12群のうち7%が皮疹にて治療を中止した。治療開始12週経過時点のヘモグロビン値低下は対照群3.0g/dLに対し、テラプレビル投与群では3.1-3.9g/dLだった。他の有害事象には群間で差がなかった。有害事象全体による治療中止はテラプレビル投与群12%、対照群7%であった	HCV遺伝子型1型の未治療患者に対するテラプレビル併用治療でT12PR24レジメンは従来のPR48レジメンより高いSVRであった。またRBV併用を含まないレジメンではSVRが低かった。以上の著者らの結論は受け入れ可能である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
163	8	Idet, et al.	A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C.	2009	無作為比較対照試験	ペグインターフェロンα-2b+リバビリン併用療法 [標準治療群と、ウイルス陰性化後44週(最大68週)まで治療延長する群を比較]	113人(標準治療群56人、治療延長群57人)	福岡県・久留米大学医学部消化器内科	遺伝子型1b型感染者 標準治療群: 男性26人、女性30人、平均年齢55.3歳、BMI 23.1 治療延長群: 男性30人、女性27人、平均年齢54.6歳、BMI 23.4	20~75歳のALT値が異常であるC型慢性肝炎(1b型)・肝硬変患者 除外基準: 他の遺伝子型、HBs抗原陽性、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、非代償性肝硬変、肝細胞がん、血小板数80,000/mm ³ 未満、白血球数2,500/mL未満、ヘモグロビン値12g/dL未満 リクルートの時期: 2005年1月~2006年6月 追跡期間: 投与終了後24週	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、標準治療群20人/56人(36%)、治療延長群30人/57人(53%)で、有意差はなかった(P=0.07)。ただし、治療開始16~24週にウイルス陰性となった者に限定すると、SVRは標準治療群1人/11人(9%)、治療延長群7人/9人(78%)で、有意差がみられた(P=0.005)。副作用に伴う治療中断は、標準治療群7人/56人(12.5%)、治療延長群6人/57人(10.5%)で有意差はなかった(P=0.78)	日本人を対象とした研究であり、一定の参考になる。有意差がみられなかった原因は、両群の予想されるSVRを30%と60%に設定したためである。したがって、サンプル数不足が問題となるが、ウイルス陰性化から、さらに44週の治療延長をすることにより、治療効果を高められる可能性があると思われる。ただし、安全性を含め、さらなる研究が必要と思われる
164	8	Jensen DM, et al.	Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial.	2009	無作為比較対照試験(オープンラベル・国際共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン療法 A群: 360μg/週×12週+180μg/週×6週、計72週 B群: 360μg/週×12週+180μg/週×36週、計48週 C群: 180μg/週×72週、計72週 D群: 180μg/週×48週、計48週	942人(A群317人、B群156人、C群156人、D群313人)	北米、ブラジル、カナダ、ヨーロッパ、106医療センター	A群: 男性64%、平均年齢48.1歳、平均体重81.5kg B群: 男性60%、平均年齢48.8歳、平均体重81.1kg C群: 男性69%、平均年齢49.4歳、平均体重81.2kg D群: 男性68%、平均年齢48.5歳、平均体重80.9kg	18歳以上の前治療(PEG-IFNα-2b+RBV併用)無効のC型慢性肝炎・肝硬変患者(代償性) 除外基準: A型またはB型肝炎・HIV感染、HCV以外の慢性肝疾患、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、妊娠中、授乳中、前治療で血液学的理由の副作用で中断、原発性肝細胞がん、6カ月以内の抗ウイルス薬・抗がん剤・免疫抑制剤の服用、非代償性肝疾患、精神疾患、発作・抗けいれん薬の服用、免疫系疾患、呼吸器系疾患、重篤な心疾患、臓器移植、クレアチニン値異常 リクルートの時期: 2003年9月~2005年4月 追跡期間: 2007年2月終了	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、A群52人/317人(16%)、B群11人/156人(7%)、C群22人/156人(14%)、D群27人/313人(9%)であった。A群はD群と比べて、相対危険度(治療成績)が1.8倍(95%CI: 1.32-3.02, P<0.001)で有意にSVRが増加していた。なお、12週までにウイルス消失した者は、A群+B群21%、C群+D群13%であり、この12週でウイルス消失しなかった群4%(32人/719人)より高かった 重篤な有害事象は、A群37人(12%)、B群6人(4%)、C群18人(12%)、D群20人(6%)にみられた。うち、脳動脈破裂による死亡が1人みられた(治療と無関係と解釈)。治療中断は、72週群(A群+C群)の方が48週群(B群+D群)よりも有意に高かった(P=0.002)	前治療(PEG-IFNα-2b+RBV併用)無効のC型慢性肝炎・肝硬変患者(非代償性除く)に対して、再治療(PEG-IFNα-2a+RBV併用)の効果を検証したものである。全体的なSVRは低いものの、再治療時、12週までにウイルス消失した者については、改善する見込みがあるとする著者の主張は受け入れ可能である。ただし、治療期間の延長は副作用の増加をもたらす点も示されており、十分に吟味する必要があると思われる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
165	8	Kawakita et al.	Dose comparison in study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naive Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial.	2009	無作為比較対照試験 (オープンランダム・多施設共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFNα-2b, 1μg/kg と1.5μg/kgの比較)	53人(PEG-IFNα-2b 1μg/kg群26人、PEG-IFNα-2b 1.5μg/kg群27人)	広島県6医療センター(大学病院、市立病院、市立病院、済生会、県立病院、赤十字病院、クリニック)	男性24人、年齢中央値(57歳)、55歳、平均体重57kg	20歳以上の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2型)・肝硬変患者 除外基準: 小柴胡湯による治療、自己免疫性肝疾患、IFN過敏症、ワクチン等生物由来製剤の過敏症、非代償性肝硬変、原発性肝細胞がん、その他のがん、精神疾患、妊娠中、授乳中、研究者が不適切と判断した者 リクルートの時期: 2006年2月~2007年10月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、1μg/kg群10人/26人(38.5%)、1.5μg/kg群20人/27人(74.1%)、有意差がみられた(P=0.013)。治療脱落は、1μg/kg群2人/26人(7.7%)、1.5μg/kg群2人/27人(7.4%)で、差はなかった。主な副作用は、1μg/kg群で血小板数減少1人、疲労1人、1.5μg/kg群で好中球数減少1人、疲労3人であった	未処置の遺伝子型2型のC型慢性肝炎患者に対して、PEG-IFNα-2b投与量を1μg/kgよりも、1.5μg/kgとする方が治療成績が優れているとする結論は受け入れ可能である
166	8	Langlet P, et al.	Clinical trial: a randomized trial of pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients.	2009	無作為比較対照試験 (オープンランダム・多施設共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、アマンタジン(AMTA)併用群とAMTA併用なし群で比較]	AMTA併用群 316人 AMTAなし群 314人	ベルギー(大学病院および大学病院以外)の施設を含む37医療センター)	AMTA併用群: 男性189人、女性127人、平均年齢43.74歳、平均体重73.02kg AMTAなし群: 男性173人、女性141人、平均年齢45.48歳、平均体重73.12kg	18歳以上の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者(非代償性肝硬変を除く) 除外基準: 妊娠の可能性、6か月以内の抗ウイルス剤・抗がん剤・免疫抑制剤の服用、HCV以外の肝疾患、精神疾患、てんかん、心不全、甲状腺疾患、重度の網膜症、その他の重篤な疾患、悪性新生物、研究者が不適切と判断した者、HAV感染、ヘモグロビン値低下、好中球数減少、血小板数減少、クレアチニン値異常	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、AMTA併用群193人/316人(61.1%)、AMTAなし群192人/314人(61.1%)で有意差はなかった(P=1.000)。AMTA併用群79人/316人(25%)、AMTAなし群88人/314人(28.03%)が早期に治療中断となった(P=0.417)	PEG-IFNα-2a+RBV併用療法に、さらにAMTAを追加する必要はないとする著者らの結論は受け入れ可能である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
167	8	McHutchinson et al; IDEAL Study Team.	Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.	2009	無作為化比較対照試験(多施設共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α+リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFNα-2b標準投与群、PEG-IFNα-2b少量投与群、PEG-IFNα-2a標準投与群の比較)	3,070人: 下記の3群に分類 PEG-IFNα-2b標準投与群 (PEG-IFNα-2b 1.5μg/kg/週、RBV800~1,400mg/日) 1,019人 PEG-IFNα-2b少量投与群 (PEG-IFNα-2b 1.0μg/kg/週、RBV800~1,400mg/日) 1,016人 PEG-IFNα-2a標準投与群 (PEG-IFNα-2a 180μg/週、RBV1,000~1,200mg/日) 1,035人	アメリカ 118医療センター	患者の主体は40代男性、黒人18.6%、平均体重83.4kg(基本値は31.5kg)である。特徴は3群間で均等である。PEG-IFNα-2a投与群はPEG-IFNα-2b投与群に比し、1日当たりRBV投与量の平均、中央値とも高かった。	18歳以上の代償性肝疾患、HCV遺伝子型1型感染かつ血漿HCV-RNA検出可。HCVに対し未治療。好中球数1,500/mm ³ 以上、血小板数80,000/mm ³ 以上、ヘモグロビン値12g/dL以上(女性)、13g/dL以上(男性)除外基準: HIVやHBVの共感染、他の肝疾患、糖尿病コントロール不良(糖化ヘモグロビン>8.5%)、肥満(体重>125kg)、重度うつ、重度の精神疾患、物質依存 リクルートの時期: 2004年3月~2006年6月 追跡期間: 各群治療終了後24週まで	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度持続的RNA陰性化率 (SVR: 治療終了後24週時点でHCV-RNA未検出)、再発率 (治療終了時HCV-RNA陰性後、観察期に再出現)、安全性、有害事象など	SVRは3群間で同等であった: PEG-IFNα-2b標準投与群39.8%、PEG-IFNα-2b少量投与群38.0% (2群間P=0.20, 推定差1.8%, 95%CI: -2.3 - 6.0)、PEG-IFNα-2a投与群40.9%(PEG-IFNα-2b標準投与群との間P=0.57, 推定差-1.1%, 95%CI: -5.3 - 3.0)。再発率は、PEG-IFNα-2b標準投与群23.5%(95%CI: 19.9-27.2)、PEG-IFNα-2b少量投与群20.0%(95%CI: 16.4-23.9)、PEG-IFNα-2a投与群31.5%(95%CI: 27.9-35.2)と不利: 有害事象はインフルエンザ様症状、貧血、好中球減少、うつなど。重篤なものは各群8.6~11.7%、内容や頻度は群間で同様であった。治療中止は、貧血2.1~5.9%、好中球減少2.1~3.8%、うつ1.8~2.6%。治療開始以降の死亡12人、うち2人(自殺、心筋梗塞)は治療薬との関連が想定された。	HCV遺伝子型1型感染者に対する当該3種類の治療法は、SVRや忍容性において有意差を認めなかったという結論は受け入れ可能である
168	8	Roberts et al; Charlot et al; Study Group.	Impact of high-dose peginterferon on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial.	2009	無作為化比較対照試験(オープンラベル・国際多施設共同)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 (治療開始12週までPEG-IFNα-2a 360μg/週、以降180μg/週投与群と、180μg/週投与群の比較)	360μg/週 (12週まで) 群: 男性298人、女性135人、平均年齢43.6歳、平均体重77.3kg 180μg/週 群: 男性285人、女性153人、平均年齢43.3歳、平均体重78.7kg	オーストラリア、ニュージーランド、タイ、アルゼンチン、メキシコ、カナダ	18~75歳のALT値異常・正常含むC型慢性肝炎(1型)・代償性肝硬変患者除外基準: 遺伝子型1型以外、HBV感染、HIV感染、非代償性肝疾患、肝細胞がんの証拠、HCV以外の慢性肝疾患、6か月以内の抗ウイルス薬・抗がん剤・免疫抑制剤の服用、妊娠の可能性、授乳中、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、クレアチニン値異常、精神疾患、免疫系疾患、重度の慢性疾患、薬物・アルコール中毒、インフルエンザドコンセンストで同意しなかった者 リクルートの時期: 2004年8月開始、2006年中頃から地域拡大 (登録: 2004年9月~2007年2月)	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、360μg/週 (12週まで) 群230人/433人(53%)、180μg/週 群219人/438人(50%)で差はなかった (P=0.29) 重度の有害事象は360μg/週 (12週まで) 群105人/431人(24%)、180μg/週 群112人/435人(26%)、重篤な有害事象は360μg/週 (12週まで) 群46人/431人(11%)、180μg/週 群45人/435人(10%)で差はなかった。動脈解離による死亡が両群1人ずつみられた。有害事象に由来するPEG-IFNα-2a投与量の変更は、360μg/週 (12週まで) 群119人/433人(27%)、180μg/週 群45人/438人(18%)であった	C型慢性肝炎(1型)患者に対して、治療開始12週までのPEG-IFNα-2a投与量を増加することによって、治療効果に違いがみられるかどうかを検証した大規模な研究である。治療開始12週までのウイルス消失率には差がみられなかったものの、SVRに差はみられなかったという結論は妥当であると思われる	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
169	8	Rossignol JF, et al.	Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin.	2009	無作為化比較対照試験 (候補薬の群の価値は隠し、参加者・研究者はオープン)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 ①PEG-IFNα-2a+RBV併用療法 48週群 (PEG-IFN+RBV群) 40人 ②ニタゾキサニド(NITZ)単独治療開始12週まで、PEG-IFNα-2a+NTZ併用療法残り36週群(PEG-IFN+NTZ群) 28人 ③NTZ単独12週、PEG-IFNα-2a+RBV+NTZ併用療法残り36週群(PEG-IFN+RBV+NTZ群) 28人 以上、3群での比較	PEG-IFN+RBV群: 男性36人、女性4人、平均年齢40歳、BMI(中央値)28 PEG-IFN+NTZ群: 男性25人、女性3人、平均年齢37歳、BMI(中央値)27 PEG-IFN+RBV+NTZ群: 男性27人、女性1人、平均年齢37歳、BMI(中央値)25	エジプト2大大学院	18歳以上で前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(4型)・肝硬変患者 除外基準: 過去にIFN治療失敗、治療薬や経口避妊薬の内服不可、他の肝疾患、HBV感染、アルコール依存症、ヘモグロビン異常症、コントロール不良の糖尿病など 研究期間: 2006年8月~2008年2月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	1) SVRはPEG-IFN+RBV群20人/40人(50%)、PEG-IFN+NTZ群17人/28人(61%)、PEG-IFN+RBV+NTZ群22人/28人(79%)であった。PEG-IFN+RBV標準治療群と比較して、PEG-IFN+NTZ群では有意差なし、PEG-IFN+RBV+NTZ群では有意差がみられた(P=0.023) 2) 重篤な有害事象としてはPEG-IFN+RBV群で入院を要する発熱1人、PEG-IFN+NTZ群で交通事故による死亡1人であった。全体で8人が有害事象のため治療を中止した(PEG-IFN+RBV群5人、PEG-IFN+NTZ群3人)。その他、主に好中球数減少による治療薬減量11人(PEG-IFN+RBV群5人、PEG-IFN+NTZ群4人、PEG-IFN+RBV+NTZ群2人)	C型慢性肝炎(4型)患者に対して、治療開始12週までをNTZ単独、残り36週をPEG-IFNα-2a+RBV+NTZ併用により治療すること、通常よりも治療成績が向上するかもしれないとする著者らの主張は一つの可能性として考えられる。顕著な副作用の増加はみられていないが、副作用を含め、さらなる検討が必要と思われる	
170	8	Rustgi VK, et al; MERI and mepo dib in TRIP le cOm binat ion Stud y Grou p.	Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin	2009	無作為化比較対照試験 (多施設共同・二重盲検、フェーズIIb臨床試験)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン(RBV)併用療法 [PEG-IFNα-2a+RBV併用療法に、メリメポダイブ(MMPD)50mg、100mg、プラセボを追加した3群で比較]	プラセボ群: 男性69.2%、平均年齢50.0歳、平均体重89.7kg MMPD50mg群: 男性60.5%、平均年齢48.9歳、平均体重88.2kg MMPD100mg群: 男性64.4%、平均年齢49.3歳、平均体重85.5kg	北米62医療センター	18~70歳の前治療(PEG-IFNα+RBV併用)無効のC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者(治療開始12週までに治療応答しなかった、または24週でHCV-RNAが検出された) 除外基準: 再燃、ブレークスルー、PEG-IFNα禁忌、RBV禁忌、妊娠の可能性、アルコール・薬物中毒、健康状態が治療・安全に適さない者 研究期間: 2004年7月~2006年10月 (METRO Study)	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、MMPD50mg群6人/107人(6%)、MMPD100mg群5人/112人(4%)、プラセボ群5人/104人(5%)で、有意差はみられなかった(P=0.8431) 重篤な有害事象は、MMPD50mg群4人、MMPD100mg群6人、プラセボ群5人にみられた	過去にPEG-IFNα+RBV併用療法が無効であったC型慢性肝炎(1型)に対して、PEG-IFNα+RBV+MMPD併用療法の効果を比較した研究である。MMPDを追加投与、投与量を増加しても、効果に差がなかったという本論文の結論は受け入れ可能である	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
171	8	Toyo da H, et al.	Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response.	2009	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法 [治療開始4週までにウイルス消失(RVR)者に対して、8週まで治療する群と24週まで治療する群に無作為に割り付け、治療期間短縮の効果を比較]	RVRで8週まで治療群 15人 RVRで24週まで治療群 17人 (非RVRで24週まで治療群 28人)	日本	男性24人、女性37人、平均年齢56.7歳、前治療なし/あり=40人/21人、平均体重59.1kg	前治療のない、または無効・再燃のC型慢性肝炎(2型) 2006年1-6月登録	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	RVRは32人/60人(53.3%)でみられた。SVRは、RVRで8週まで治療群5人/15人(33.3%)、RVRで24週まで治療群14人/17人(82.4%)で、有意差がみられた(P=0.0140)。また、非RVRで24週まで治療群では、SVR15人/28人(53.6%)であった	無作為に割り付けられた2群の詳細情報が不明、研究上限界があるため、断定することは困難である。前治療無効および未治療のC型慢性肝炎(2型)において、PEG-IFNα-2b+RBV併用療法によりRVRとなった者について、治療期間を8週まで短縮することとは再燃を増加させるという著者の主張は受け入れ可能である
172	8	Asci one A, et al.	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection.	2010	無作為化比較対照試験(単一施設・オープンラベル)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFNα-2a+RBV併用群とPEG-IFNα-2b+RBV併用群の比較)	PEG-IFNα-2a群: 男性81人、女性79人、平均年齢51.3歳、平均体重70.4kg PEG-IFNα-2b群: 男性94人、女性66人、平均年齢48.9歳、平均体重69.9kg	イタリア(ナポリの病院)	18歳以上の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1-4型)・肝硬変患者 除外基準: 妊娠の可能性、飲酒、ヘモグロビン値低下、好中球数減少、クレアチニン値異常、HBV感染、HIV感染、HCV以外の肝疾患、代償性肝疾患、うつ病・精神疾患、がん、重篤な心疾患・呼吸器疾患・腎疾患、進行している糖尿病、網膜症を含む血管合併症を伴う重度の高血圧 2004年3月~2006年12月登録	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、PEG-IFNα-2a群110人/160人(68.8%)、PEG-IFNα-2b群87人/160人(54.4%)で有意差がみられた(P=0.008)。この違いは、肝硬変がない、HCV-RNA量が多い(500,000IU/mL以上の)者で顕著にみられた治療中断は全体で26人/320人(8.6%)でみられ、遺伝子型1・4型では、PEG-IFNα-2a群3人/93人(3.2%)、PEG-IFNα-2b群13人/93人(14%)、遺伝子型2・3型では、PEG-IFNα-2a群1人/67人(1.5%)、PEG-IFNα-2b群9人/67人(13.4%)であった	単一施設の限界があるものの、比較的規模の大きな研究であり、(小規模な)先行研究でも類似の結果が得られていることから、PEG-IFNα-2a+RBV併用群は、PEG-IFNα-2b+RBV併用群よりも(副作用は同等で)治療効果が優れているとする著者らの結論は受け入れ可能であり、今後の検討に値するものと考えられる	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
173	8	Bradley DE, et al.	Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C; a prospective, randomized, multicenter, open-label study.	2010	無作為化比較対照試験(多施設共同・オープン・ラベル)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン併用療法(治療開始12週までのPEG-IFNα-2b投与量について、高用量群3.0μg/kg、標準用量群1.5μg/kgの比較。12週以降は標準用量群と同じ)	610人(高用量群299人、標準用量群311人)	北米の大学病院、全米46地域病院	高用量群: 男性 49.7%、平均年齢45歳、平均体重84.5kg 標準用量群: 男性 50.3%、平均年齢45歳、平均体重84.87kg	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1・4型)・肝硬変患者(Child-Pugh分類 A) 除外基準: ヘモグロビン値異常、白血球数異常、好中球数異常、血小板レベ ル異常、ビリルビンレベル異常、クレアチニン値異常、アルブミン値異常。 HCV遺伝子型1・4型以外、抗ウイルス治療歴、Child-Pugh分類 A以外の非代償性肝疾患、その他の肝疾患(HBV感染、ヘモクロマトーシス、α1アンチトリプシン欠損症、ウィルソン病、自己免疫性肝炎、アルコール性肝疾患)、肝細胞がん、HIV感染、妊娠、重度のうつ症のような精神状態、中枢神経系の損傷、発作性疾患、12カ月以内の心臓血管系機能不全、コントロール不全の糖尿病、慢性呼吸器系疾患、重度の網膜異常、治療を要する免疫学的疾患、ステロイド全身投与、痛風、6カ月以内の薬物乱用	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、高用量群96人/299人(32%)、標準用量群92人/311人(29%)で差はなかった(P=0.434)。重篤な有害事象はみられなかった。有害事象の発生頻度で、皮膚所見(発疹)以外に、2群間で差はみられなかった	比較的大規模模数を対象とし、SVR12%改善を前提として設計された研究である。誘導的に治療開始12週までのPEG-IFNα-2b投与量を増加させても、C型慢性肝炎(1・4型)に対する治療効果は高まらないとする著者らの主張は受け入れ可能である
174	8	Khat tab M, et al.	Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance.	2010	無作為化比較対照試験(検査室の評価者は隠し)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2b+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、ピオグリタゾン(インスリン増感剤)を併用した場合の治療効果を比較]	PEG-IFNα-2b+RBV+ピオグリタゾン併用群 48人 PEG-IFNα-2b+RBV併用群 49人	エジプト・ミネソタ大学病院	ピオグリタゾン併用群: 女性14人 (29.2%)、平均年齢40歳、BMI 28.63 標準治療群: 女性15人 (30.6%)、平均年齢37歳、BMI 28.4	18歳以上で前治療のないC型慢性肝炎(4型)・肝硬変患者 除外基準: AHAに基づく糖尿病診断、非代償性肝硬変、その他の原因による肝疾患、HBV感染、HIV感染、マシソン住血吸虫感染、自己免疫疾患、6カ月以内の多飲酒、健康状態に重篤な影響を及ぼす場合、悪性新生物 研究期間: 2007年2月~2009年4月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、ピオグリタゾン併用群29人/48人(60.4%)、標準治療群19人/49人(38.7%)で、有意な差がみられた(P=0.04) 有害事象に起因する治療中断は、ピオグリタゾン併用群3人、標準治療群4人にみられた	PEG-IFNα-2b+RBV+ピオグリタゾン併用療法の効果を検証したものである。対象数が少ない、プラセボを用いていない、目隠しが十分ではないなど、いくつかの研究の限界がある。したがって、ピオグリタゾンを追加しインスリン抵抗性を改善すること、SVRを改善する可能性があるという著者らの結論について可能性は否定できないが、さらなる研究によって検証していく必要があると思われる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
175	8	Meenat F, et al; Club Epatologi Ospre dalie ri (CLEO) Group.	Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial.	2010	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2a+リバビリン併用療法 [治療開始4週までにウイルス消失(RVR)となった者について、治療期間12週で打ち切りと24週までの実施の効果を比較]	12週まで治療群 72人 24週まで治療群 71人 非RVR 24人 24週まで治療群 67人	イタリア	RVR: 男性 116人 (81%)、平均年齢42歳、BMI 24 非RVR: 男性 54人 (80%)、平均年齢45歳、BMI 25	前治療なし、またはは無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎(2・3型)・肝硬変患者 除外基準: 過去6カ月以内の薬物中毒・アルコール乱用、精神疾患、非代償性肝硬変、HIV感染、HBV感染、妊娠中、授乳中、腎機能障害、HCV以外が原因の肝疾患 研究期間: 2006年7月~2008年1月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、12週まで治療群60人/72人(83%)、24週まで治療群53人/71人(75%)であった SVR33人/67人(49%)であった 有害事象による治療中断は、12週まで治療群0人/72人(0%)、24週まで治療群5人/71人(7%)であった。また、非RVRでは7人/67人(10%)であった	C型慢性肝炎(2・3型)患者において、治療開始4週までにウイルス消失(RVR)となった者で、治療期間を12週で打ち切りと、24週まで実施した場合の効果を比較したものである。著者らは、両者の治療効果は同等であると述べているが、無作為に割り付けた群の患者基本特性が示されていなかったため同一かどうか不明、対象数が十分でない、SVRの差が治療中断に關係している可能性が高い点を考慮すると、同等であると断定することは困難と思われる
176	8	Méndez-Nava J, et al.	A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients.	2010	無作為化比較対照試験	ペグインターフェロンα-2a+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、アマンタジン(AMA)を追加した場合の効果を比較]	PEG-IFNα-2a+RBV併用群 63人 PEG-IFNα-2a+RBV+AMA併用群 61人	メキシコ・地域病院	ラテンアメリカまたはヒスパニック系 PEG-IFNα-2a+RBV併用群: 男性 26人、女性 37人、平均年齢46.2歳、平均体重70.41kg PEG-IFNα-2a+RBV+AMA併用群: 男性29人、女性32人、平均年齢44歳、平均体重74.43kg	前治療のないALT値が異常である慢性肝炎(1型)・肝硬変患者(代償性)除外基準: HCV以外の肝疾患、HIV感染、HBV感染、末期腎疾患、自己免疫疾患、非代償性肝疾患、門脈圧亢進症、ヘモグロビン値低下、血小板減少、妊娠の可能性、精神疾患、新生物疾患、重度の心疾患、アルコール・薬物中毒、避妊薬服用 研究期間: 2003年3月~2005年6月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、PEG-IFNα-2a+RBV併用群25人/63人(39.7%)、PEG-IFNα-2a+RBV+AMA併用群26人/61人(42.6%)で差がなかった(P=0.561) 有害事象による治療中断は、PEG-IFNα-2a+RBV併用群5人/63人(7.9%)、PEG-IFNα-2a+RBV+AMA併用群6人/61人(9.8%)であった	標準治療にさらにAMAを追加した場合の効果を検証したものである。AMAを追加しても、治療効果は変わらないとする著者らの主張は受け入れ可能である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
177	8	Rum i MG, et al.	Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C.	2010	無作為化比較対照試験 (オープンランダム)	ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a+リバビリン併用療法 PEG-IFNα-2b+RBV併用療法	PEG-IFNα-2a群 212人 PEG-IFNα-2b群 219人	イタリア (ミラノの大学病院)	PEG-IFNα-2a群: 男性128人 (60.4%)、平均年齢51.6歳、平均体重72.2kg PEG-IFNα-2b群: 男性120人 (54.8%)、平均年齢52.8歳、平均体重68.9kg	18~70歳で前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1~4型)・肝硬変患者 除外基準: 持続的ALT正常値、貧血(ヘモグロビン値: 女性12g/dL以下、男性13g/dL以下)、白血球数2,500/mm ³ 以下、好中球数1,500/mm ³ 以下、血小板数75,000/mm ³ 以下、血清クレアチニン値が正常上限1.5倍超、他の肝疾患、HIV感染、自己免疫疾患、一般にIFNやRBV投与禁忌 研究期間: 2003年9月~2007年6月	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度	SVRは、PEG-IFNα-2a群140人/212人(66%)、PEG-IFNα-2b群119人/219人(54%)で有意差がみられた(P=0.02)。遺伝子型1型のSVRは、PEG-IFNα-2a群44人/91人(48%)、PEG-IFNα-2b群28人/87人(32%)で有意差がみられた(P=0.04)。遺伝子型2型のSVRは、PEG-IFNα-2a群66人/69人(96%)、PEG-IFNα-2b群61人/74人(82%)で有意差がみられた(P=0.01)。遺伝子型3型のSVRは、PEG-IFNα-2a群22人/34人(65%)、PEG-IFNα-2b群22人/32人(69%)で有意差はみられなかった(P=0.9)。遺伝子型4型のSVRは、PEG-IFNα-2a群44%、PEG-IFNα-2b群31%で有意差はみられなかった(P=0.5) 重篤な有害事象は、PEG-IFNα-2a群1%、PEG-IFNα-2b群1%であった。治療中断は、PEG-IFNα-2a群18人(8%)、PEG-IFNα-2b群23人(11%)で差はなかった(P=0.6)	単一施設の結果であるという限界があるものの、比較的大規模な研究であることから、PEG-IFNα-2a+RBV併用群は、PEG-IFNα-2b+RBV併用群よりも治療効果が優れているとされる著者の結論は受け入れ可能であり、今後の検討に値するものと考えられる
178	8	南達也, 他.	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率および重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー.	2011	システマティック・レビュー	ペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリン併用療法	20,072人 PEG-IFNα-2a: 12,139人 PEG-IFNα-2b: 7,933人	限定なし	PubMed, EMBASE, Cochrane Libraryを用いて検索	PEG-IFN+RBV併用療法を施行したアームを有する無作為化比較対照試験を抽出し、システマティック・レビューを行った	死亡率、重篤な合併症発症率、SVR(ウイルス学的著効)	SVRは、PEG-IFNα-2a 46.5%(95%CI: 45.5-47.4)、PEG-IFNα-2b 43.3%(95%CI: 42.2-44.4) 重篤な合併症は、全体5.19%(95%CI: 4.87-5.52)、PEG-IFNα-2a 6.49%、PEG-IFNα-2b 3.4%であった。死亡33人、死亡率0.17%(95%CI: 0.12-0.24)、そのうち治療関連死亡率0.043%(95%CI: 0.018-0.084)であった	無作為化比較対照試験に限定し検索しているが、研究の質を評価したか不明、対象数がPEG-IFNα-2aとPEG-IFNα-2bで異なり、単純に比較可能であるかどうかが読み取れない、小規模研究を除外する・しない場合で、報告された副作用の頻度に違いがあるかどうかなど詳細な比較がされていないため、明確に結論を下すことはできない。しかし、重篤な合併症について、おおよその発症頻度を理解するための資料として、ある程度参考になると思われる

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
179	9	Liaw YF, et al; Cirrhosis Asia n Lamivudine and Multicentre Study Group.	Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.	2004	無作為化比較対照試験 (ブラセボ対照・国際施設共同・二重盲検)	B型肝炎・肝硬変に対するLMV100mg/日の効果	651人 (LMV治療436人、ブラセボ215人)	オーストラリア、中国、香港、他: 41施設	LMV治療群: 男性370人(85%)、年齢中央値43歳、Child-Pughスコア5(78%)・6(17%)・7以上(5%)、肝線維化スコア4(40%)・5(29%)・6(31%) ブラセボ群: 男性182人(85%)、年齢中央値44歳、Child-Pughスコア5(73%)・6(19%)・7以上(8%)、肝線維化スコア4(35%)・5(26%)・6(39%)	適応基準: 6カ月以上のHBs抗原陽性、HBe抗原陰性であるがHBV-DNAが検出されるかのいずれかで、かつ肝生検にて肝線維化スコア4以上 除外基準: 原発性肝細胞がん・腹部超音波検査、AFP値上昇の疑い、ALT高値(10倍以上)、非代償性肝障害、自己免疫性肝炎、HCV感染、HDV感染、HIV感染、他の重篤な合併症(習慣性飲酒、コントロール不良の糖尿病、がんなど)、脾臓アミラーゼ・リパーゼ値が2倍以上上昇、血清クレアチニン値上昇、ヘモグロビン値8g/dL未満、白血球数1,500/mm ³ 未満、血小板数50,000/mm ³ 未満、過去6カ月以内の抗ウイルス剤治療歴、LMV治療歴、妊娠中	プラマイリー・エンドポイント: “病気の進行”までの時間 “病気の進行”の定義は、Child-Pughスコア2点以上 の悪化、敗血症を伴う細菌性腹膜炎、腎不全、胃または食道静脈瘤出血、肝細胞がん(HCC)発症、肝疾患関連死亡のいずれかが生じた場合	エンドポイントに到達72人: LMV治療群7.8%(34人/436人)、ブラセボ群17.7%(38人/215人)、(HR: 0.45, P=0.001)。Child-Pugh悪化: LMV治療群3.4%(15人)、ブラセボ群8.8%(19人)、(HR: 0.45, P=0.02)。HCC発症: LMV治療群3.9%(17人)、ブラセボ群7.4%(16人)、(HR: 0.49, P=0.047)、1年以内のHCC発症例を除くとHCC発症のHR: 0.47, P=0.052となった LMV投与群49%にYMDD突然変異が起こり、変異を認めない例に比べChild-Pughスコア悪化が起きやすかった(7%, <1%) 二重盲検中の死亡はLMV治療群2人[リンパ腫(以前からあった)1人、心筋梗塞1人]。エンドポイントに到達後の死亡は14人(HCC8人、肝不全6人)であった 不利益: 盲検期間中の重篤な副作用は、LMV治療群12%(54人)、ブラセボ群18%(38人)。盲検期間後の死亡12人。合計すると、LMV治療群12人、ブラセボ群4人が死亡した	線維化の進行したB型肝炎・肝硬変患者に対するLMV治療の効果を検証したものである。ブラセボ群と比較して、疾患の進行をHR0.45倍(95%CI: 0.28-0.73)に抑えることができるという結論である。施設共同研究を用い、二重盲検で実施されたものであるが、利害関係があるグラクソ・スミスクラインの者が、研究設計、データ解析、著者、データーの妥当性・完全性の検証委員会のメンバーとして関与し、支援を受けて実施された研究である。この点を考慮すると、効果を割り引いて考える必要があると思われる
180	9	Yuen MF, et al.	Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease.	2007	コホート研究	症例群の適応・除外基準はHBe抗原陽性でラミブジン(LMV)使用下の非進行期慢性肝炎患者(血清アルブミン値>3.5g/mL、総ビリルビン値<1.5×ULN)	LMV治療群142人、対照群124人	香港・大学病院	LMV治療群: 男性106人、女性36人、平均年齢33.9歳(20.2-54.4歳) 対照群: 男性90人、女性34人、平均年齢33.4歳(20.8-59歳)	HBs抗原陽性でLMV非使用下の非進行期慢性肝炎患者。20g以上/日のアルコール飲酒は除外 リクルート: 1994年6月~1997年8月31日に実施した3つの臨床トライアルの患者 対照群: 香港大学クイーンメアリー病院に1994年6月1日~1997年8月31日に来院したトライアルに参加しなかった60歳以下の患者	肝硬変または原発性肝細胞がん発症	LMV治療群は対照群と比べて、肝硬変あるいは原発性肝細胞がん発症が有意に少なかった(P=0.005)。YMDD変異は高率に起こった(経過8年で76.3%)。YMDD変異のないLMV治療群は、対照群ならびにYMDD変異のあるLMV治療群と比べて、肝機能低下が少なく、HBV-DNA低下やHBe抗原セロコンバージョン率が高かった。YMDD変異例でも対照群と比べて、肝硬変あるいは原発性肝細胞がん発症が有意に少なかった(P=0.024)、HBV-DNA低下も大きかった(P=0.001)	対照群は、トライアルに参加しなかった者であり、無作為割付ではなく、グラクソ・ウエルカムがスポンサーとなっているなど、バイアスが入り込む可能性があるため、断定的な結論を得ることは難しい。しかし、少なくともLMVで治療する方がよいとする結論は受け入れ可能である

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象地域	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
181	9	Papa theodoridis GV, et al.	Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine .	2005	ヒストリカル・コホート研究	ラミブジン(LMV)またはインターフェロン(IFN)α治療	LMV治療群 201人 IFNα治療群 209人 無治療群 195人	ギリシャ(アテネ)の4病院	LMV治療群: 男性167人、平均年齢52歳、肝硬変31.8% IFNα治療群: 男性174人、平均年齢47歳、肝硬変27.3% 無治療群: 男性160人、平均年齢49歳、肝硬変34.9%	HBe抗原陰性のB型慢性肝炎。HBs抗原陽性、肝酵素異常、血清HBV-DNA陽性、慢性肝炎または肝硬変(Child-Pugh A) 除外基準: 非代償性肝疾患、原発性肝細胞がん、HCV抗体陽性、HDV抗体陽性、HIV抗体陽性、肝移植、IFNα以外の抗ウイルス薬服用歴、過去6カ月以内の抗ウイルス治療・免疫抑制療法歴、LMV治療開始後に核酸アナログ以外の抗HBV薬での治療 研究期間: 1997年1月~2001年12月	生存率、イベントフリー生存率	生存率について、LMV治療群は、IFNα治療群と比較して有意差はなかった(P=0.11)。ただし、IFNα治療に反応した者とは有意差がなく(P=0.68)、IFNα治療に反応しなかった者(P=0.036)、および無治療群(P=0.04)とは差がみられた。イベントフリー生存率についても同様で、LMV治療群は、IFNα治療群と比較して有意差はなかった(P=0.10)。ただし、IFNα治療に反応した者とは有意差がなく(P=0.65)、IFNα治療に反応しなかった者(P=0.02)、および無治療群(P=0.03)とは差がみられた	平均追跡期間や、背景要因として年齢やALT値に違いがみられる点などを考慮すると、単純に結果を比較することはできない。しかしながら、HBe抗原陰性のB型慢性肝炎に対するLMV治療は、生存率においてIFNα治療と同程度で、治療しない場合よりも優れるという結論は受け入れ可能である
182	9	Arase Y, et al.	Comparison of Interferon and Lamivudine Treatment in Japanese Patients With HBeAg Positive Chronic Hepatitis B.	2007	後ろ向きコホート研究	ラミブジン治療(100mg/日)、インターフェロン(IFN)α治療(α・β)	327人 IFN治療群 179人 LMV治療群 148人	東京都・虎の門病院	IFN治療群(35歳未満): 男性101人、女性18人、平均年齢28歳、[線維化]軽度73人/中等度28人/重度15人 LMV治療群(35歳未満): 男性97人、女性20人、平均年齢28歳、[線維化]軽度47人/中等度22人/重度4人 IFN治療群(35歳以上): 男性46人、女性14人、平均年齢43歳、[線維化]軽度17人/中等度29人/重度15人 LMV治療群(35歳以上): 男性29人、女性12人、平均年齢42歳、[線維化]軽度12人/中等度15人/重度7人	適応基準: 6カ月以上前からALT値異常(正常値の2倍以上)で、1年以内に慢性肝炎の組織学的証拠がある、HBe抗原陽性、ステロイド・免疫抑制剤・抗ウイルス薬の治療歴、HCV感染がない者 除外基準: HCVとの重複感染、HBV疾患など)、肝細胞がん既往、非代償性肝硬変など 1990~2004年登録	HBe抗原セロクリアランスは、IFN治療群:(35歳未満)2年31.1%、6年70.0%、(35歳以上)2年19.0%、6年47.1%、年齢による有意差がみられた(P=0.002)。LMV治療群:(35歳未満)2年36.8%、6年62.8%、(35歳以上)2年27.4%、6年50.4%、年齢による有意差はみられなかった(P=0.477)。IFN治療に対するLMV治療のHBe抗原セロクリアランスは、OR: 1.14(95%CI: 0.84-1.54)で有意差はみられなかった(P=0.410) 不利益: (IFN)食欲不振、倦怠、めまい、精神症状。(LMV)なし	後ろ向きコホートであり、4つのグループはそれぞれ、血小板数、線維化ステージに違いがみられる(P<0.001)という点を考えると、単純に結果を比較することはできない。しかし、LMV治療はIFN治療と同程度であるとする結論は受け入れ可能である	

No	CQ	著者	題名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象数	対象集団の特性	対象集団の設定条件	評価指標	結果	コメント
183	9	Shanmuganathan et al.	Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference.	2009	系統的総括	インターフェロン(IFN) α -2b、ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a、ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、エンテカビル、テラピブジン	93文献の60無作為化比較対照試験(RCT)が抽出された。それぞれ、主にHBs抗原陽性患者20~1,367人が登録されていた	限定せず。1990~2008年に英語で出版されたB型肝炎患者に対する抗ウイルス治療を受けたRCTで、50人以上の成人を対象とし、治療を24週以上行ったもの	MEDLINE、PubMed、Cochrane Library、その他のデータベースを用い、1989年以降に英語で出版されたB型肝炎患者に対する抗ウイルス治療を受けたRCTで、死亡、肝細胞がん発症、肝不全発症、肝硬変有病率、発症率、HBs抗原・HBs抗体の存在・セロコンバージョン、HBV-DNA量、ALT値、壊死性炎症、線維化スコアを取ったものとした	相対危険度、寄与危険度、エントドポイント: 死亡、肝細胞がん発症、肝不全発症、肝硬変有病率、発症率、HBs抗原・HBs抗体の存在・セロコンバージョン、HBV-DNA量、ALT値、壊死性炎症、線維化スコア	1) 臨床的効果を総括的に示す16RCT(4,431患者)の検討では、B型肝炎に対する抗ウイルス治療が、全死亡・肝関連死・肝がん発症・肝不全・肝硬変に効果を示す十分な統計学的検出力のある結果を見出せなかった 2) 中間指標を示す60RCTの検討では、低エビデンスとしてIFN α -2bのHBs抗原陰性化、中エビデンスとしてアデフォビル、ALT値正常化、ラミブジンのHBs抗原陰性化、IFN α -2bのHBs抗原陰性化やセロコンバージョン、ALT値正常化、PEG-IFN α -2aのラミブジンに対して優位なHBs抗原陰性化やALT値正常化、PEG-IFN α -2a+ラミブジン併用のラミブジン単独に対して優位なHBs抗原陰性化やALT値正常化であった 3) 過半数の症例に有害事象を認めるも、治療中止の増加には関連しなかった	いくつもの中間指標では、B型肝炎に対する抗ウイルス治療の有効性を示す項目はあるものの、真のエンドポイントとして抗ウイルス治療が、全死亡・肝関連死・肝がん発症・肝不全・肝硬変に効果を示す十分な検出力のある結果を見出せなかった。したがって、治療法の優劣を示すことは困難である

添付書類 4

検査方法別文献の構造化要約

論文	46
著者	Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H.
題名	Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	28(6): 930-938
発行年	1998
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)治療は61.7%(1,366人)で施行 HBgroup43.1%(263/610)、HCgroup71.1%(1,067/1,500)、HBHCgroup60.8%(31/51)、NBNCgroup9.4%(5/53)
対象数	2,215人(男性1,544人、女性671人) HBgroup(610)=HBs抗原陽性、HCgroup(1,500)=HCV抗体陽性、HBHCgroup(52)=両者陽性、NBNCgroup(53)=両者陰性
対象集団の特性 (性・年齢など)	HBgroup: 男性60.7%(475/610) 平均年齢34歳(13-66歳) HCgroup: 男性66.3%(995/1,500) 平均年齢49歳(16-75歳) HBHCgroup: 男性82.7%(43/52) 平均年齢43.5歳(25-63歳) NBNCgroup: 男性58.5%(31/53) 平均年齢47歳(25-75歳) 年齢中央値: 47歳
対象集団の適応基準 (地域性、医療機関など)	1980~1995年8月に虎の門病院(東京都)で診断された慢性肝炎患者
対象集団の設定基準 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 腹腔鏡検査か肝生検によって慢性肝炎を診断 除外基準: 肝細胞がん患者と肝硬変患者
評価指標	1) 肝硬変・肝細胞がんの罹患 2) 死亡
評価指標の把握方法	外来ベースのフォロー。年に1回は画像診断を行う
結果	1) 慢性肝炎から肝硬変への進展はHBgroup10.2%(62/610)、HCgroup6.1%(92/1,500)、HBHCgroup7.7%(4/52)、NBNCgroup5.7%(3/53) 2) B型肝炎患者、C型肝炎患者の肝硬変進展率は5年でそれぞれ、8.0%と8.4%であった 3) 慢性肝炎から肝がん発症はHBgroup3.3%(20/610)、HCgroup4.3%(64/1,500)、HBHCgroup3.8%(2/52)、NBNCgroup5.7%(3/53)であった 4) 肝細胞がんの発症率は全体で5年3.4%、B型肝炎患者で2.1%、C型肝炎患者で4.8%であった 5) HBgroup、HCgroupの生存率は、5年目98.7%、99.0%; 10年目97.4%、97.4%; 15年目90.0%、90.5%であった
コメント	1) 脱落例は160人(7.2%)であり追跡は良好だが、0.1~16.3年とバラツキが大きい 2) IFNの治療が60%に行われている。その影響については検討していない

論文	47
著者	Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group.
題名	Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	347(3): 168-174
発行年	2002
研究デザイン	コホート研究
検査法	HBs抗原とHBe抗原についてはRIA法
対象数	HBs抗原陽性かつHBe抗原陽性: 370人 HBs抗原陽性かつHBe抗原陰性: 1,991人 HBs抗原陰性かつHBe抗原陰性: 9,532人
対象地域	台湾7都市
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性のみ 観察開始時: 30~65歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 台湾の7都市在住者47,079人中、同意が得られた11,893人(25%) 除外基準: 肝細胞がん(HCC)既往
評価指標	HCC発症
評価指標の把握方法	National Cancer Registryとのリンク
結果	1) HCC発症(100,000人年)は、HBs抗原・HBe抗原陰性群39.1(95%CI: 26.2-56.1)、HBs抗原陽性・HBe抗原陰性群324.3(95%CI: 240.7-427.5)、HBs抗原・HBe抗原陽性群1169.4(95%CI: 799.9-1650.9)であった 2) Cox比例ハザードモデルを用いて、年齢・性・HCV抗体の有無・喫煙・飲酒で補正した結果、HBs抗原陽性HCC発症相対危険率は9.6(95%CI: 6.0-15.2)、HBe抗原陽性者は60.2(95%CI: 35.5-102.1)であった
コメント	B型慢性肝炎の自然史を見た研究である HBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者の年率発がん率は約1%である

論文	48
著者	Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.
題名	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention.
雑誌	Intervirology
巻(号): ページ	48(1): 29-38
発行年	2005
研究デザイン	1)コホート研究 2)コホート研究
対象数	1) 肝細胞がん(HCC)群 48人、非HCC群 48人 2) インターフェロン(IFN)治療群(4群)
対象地域	東京都・虎の門病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	1) 両群とも男性/女性=39人/9人、平均年齢49.5歳/49歳 2) 不明
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) 1976~1989年にHB感染による肝硬変診断例217人のうち、IFN治療を受けていないのは160人。そのうち、血漿保存のある146人のうちHCC発症の48人をHCC群に設定した。残り98人のうち、HCC群と性・年齢をマッチさせ1:1で抽出した48人が非HCC群となった。HCC群の観察期間は7.2年、非HCC群の観察期間は11.7年である 2) 1983~1990年にHB感染による肝硬変として診断された189人のうち、追跡可能な57人を対象とした。中央値13.6年の追跡を行った Type A: IFN治療後、観察期間内にHBV陰性化 Type B: IFN治療後にHBV陰性化 Type C: IFN治療中に因子的にHBV陰性化 Type D: IFN治療にかかわらずHBV陽性
評価指標	HBV発症
評価指標の把握方法	AFPを含む肝機能検査を行い、CT、超音波、シンチグラフィなどの画像診断を行う
結果	1) HCC群は非HCC群に比し、直近3年間にHBV-DNA量の多い例が有意に多い。HCC群でAFPが高く、血小板は少ない 2) HCC発症率は、TypeA 15.8%、Type B 12.5%、Type C 33.3%、Type D 40.4%であった。IFN治療によりHBV-DNAが低減したTypeではHCCの発症率が低い
コメント	1) 研究デザインはコホート内症例対照研究としているが、適応基準を設定した2群の検査と比較しているケースシリーズである 2) HBV-DNA量の多い例にHCC発症が多く、IFN治療によりHBV-DNAが低減するとHCC発症が少なくなる可能性がある

論文	49
著者	Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group.
題名	Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.
雑誌	JAMA
巻(号): ページ	295(1): 65-73
発行年	2006
研究デザイン	コホート研究
治療方法	HBV-DNA量と肝細胞がん(HCC)発症の関連性をコホートで分析
対象数	3,653人
対象地域	台湾 7町
対象集団の特性 (性・年齢など)	30~65歳 HBs抗原陽性者・HCV抗体陰性者
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	除外基準: HCC患者・HCV抗体陽性者
評価指標	HCC発症
評価指標の把握方法	組織検査、画像検査(超音波、CT、血管造影)、腫瘍マーカー(AFP) 追跡期間: 11.4年(41,779人年)
結果	1) 11.4年間の追跡で、HCC164人、死亡346人であった 2) HBV-DNA量の増加によりHCC発症リスクは増加する。HCC罹患は、HBV-DNA量が300copies/mL以下では108/100,000人年、1,000,000copies/mL以上では1,152/100,000人年であった。累積罹患率は各々1.3%、14.9%であった 3) 性、年齢、喫煙、アルコール摂取量、HBe抗原、ALT、肝硬変による調整をしても同様の傾向が確認された
コメント	HBV-DNA量は、HBe抗原・ALT値・肝硬変の状況よりも、HCC発症の予測因子となる

論文	50
著者	Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC Study Group.
題名	Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan.
雑誌	Eur J Cancer Prev
巻(号): ページ	18(1): 26-32
発行年	2009
研究デザイン	コホート研究
対象数	19,812人 [陰性群 18,576人、陽性群 1,236人 (HBV479人、HCV737人、HBV+HCV20人)]
対象地域	日本
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性6,920人、女性12,892人
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	除外基準: ALTデータがない
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症
評価指標の把握方法	追跡期間: 1993~2005 年、平均 11.8年 の追跡(234,016 人年) 地域の病院からの情報 地域がん登録、死亡小票
結果	1) 追跡期間中109人(男性71人、女性38人)にHCCが認められた 2) HCCの10年累積罹患率はALT<30IU/Lで1.1%、ALT30-69IU/Lで11.1%、ALT≥70IU/Lで24.9%であった
コメント	1) 日本における地域ベースのコホート研究。脱落率は0.1%である 2) インターフェロンなどの治療歴は不明。ALT値別にHCCの累積発症率を検討している

論文	51
著者	Pagliaro L, Peri V, Linea C, Cammà C, Giunta M, Magrin S.
題名	Natural history of chronic hepatitis C.
雑誌	Ital J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	31(1): 28-44
発行年	1999
研究デザイン	系統的総括
対象数	1) 987人 2) 4,185人 3) 1,470人
Research question	1) C型急性肝炎からの慢性肝炎への移行率 2) C型肝炎ウイルス曝露から慢性肝炎化の期間 3) C型慢性肝炎からの肝硬変への移行率 4) C型肝炎の慢性化の予測因子
文献の選択基準	MEDLINE (1989.1~1997.12)により以下のキーワードで英文論文検索 キーワード: chronic hepatitis, non-A, non-B hepatitis, hepatitis C, natural history, course, prognosis, case-control, cohort and cross-sectional studies, alcohol, iron, transaminases, liver cirrhosis, HCC, genotype, viraemia, and blood donors
結果	1) 急性肝炎から慢性肝炎までの追跡期間が3年以内の研究は8文献、急性肝炎から慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がん(HCC)、死亡に至る6~18年の追跡研究は5文献であった。輸血後肝炎慢性化率67% (49~91%) 2) 8文献が検出された、感染から肝硬変に至るまでの期間は12~44年、HCCでは15~45年以上であった 3) 13文献1,470人の患者が対象として検出、追跡期間は4~12年、うち8~12年追跡した7研究では慢性肝炎から肝硬変への移行は27.9%であった。極東での2研究で肝関連死亡は3.5%と11.7%であった 4) C型肝炎の慢性肝炎、肝硬変、肝がん移行因子には、加齢・組織変化・アルコール摂取量・肝臓内鉄がある。性差なしとする研究もあるが、男性の方がリスクが高いとする研究もある
コメント	1) 肝がんへの進展だけではなく、慢性肝炎、肝硬変、死亡への因子について、系統的総括手法でまとめている 2) 公表年が古く、検索キーワードも‘non-A, non-B hepatitis’が含まれている

論文	52
著者	Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M.
題名	The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: a 17-Year Cohort Study of 214 Patients.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	43(6): 1303-1310
発行年	2006
研究デザイン	ケースシリーズ
治療方法	観察期間内に23人(11%)、9カ月間(中央値)インターフェロン(IFN)の治療を受けた
対象数	214人
対象地域	イタリア・単一医療機関
対象集団の特性 (性・年齢など)	代償性C型肝炎患者[Child-Pugh A, 平均年齢55歳(35歳以上のみ)、肝細胞がん(HCC)既往なし、RNA陽性]
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: イタリアの単一医療機関 除外基準: 非肝硬変患者、RNA陰性、CP分類B以上、合併症の既往歴あり など
追跡期間	17年 平均114カ月(範囲: 1-199カ月) 214人中152人は5年以上の追跡
評価指標	肝硬変の進行(合併症: 腹水、黄疸、消化管出血、死亡)と発がん
評価指標の把握方法	定期受診による血液生化学・肝機能検査、AFP、超音波検査、合併症の診断
結果	66人が経過観察期間中に追跡不能(転居、転医など) 観察期間中の各発症数(率)は、HCC36人(17%)、上部消化管出血13人(6%)、腹水50人(23%)、黄疸36人(17%)、脳症2人(1%)であった 各合併症の発症年率は、HCC3.9%、腹水2.9%、黄疸2.0%、上部消化管出血0.7%、脳症0.1%、全死亡4%であった。一方、観察期間内に臨床状態が変化しなかったのは154人(72%)である。HCCへの進展のリスク要因は食道静脈瘤、AFP(>20ng/mL)、男性、血小板減少(<146 × 10 ⁹ /L)、γ-GTP(>58U/L)、アルブミン(<4.3g/dL)であった。73人(35%)が死亡、年率2.0%であった
コメント	HCV肝硬変では肝がん発症が死亡率を増加させる主要因である。しかし、その進展速度は緩やかである 調査の限界としては、対象の11%がIFN治療を受けており、また追跡不能例(31%)が少ない 先行研究のHCC発症年率(イタリア2.8%、欧州各施設1.4%)よりも高い(3.9%)。対象者の年齢や診断の時期が関与していると考察している

論文	53
著者	Zhang BH, Yang BH, Tang ZY.
題名	Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma.
雑誌	J Cancer Res Clin Oncol
巻(号): ページ	130(7): 417-422
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験(検診)
介入方法	介入群(検診群)において、年2回の血清AFP検査および腹部超音波検査によるスクリーニングを行う
対象数	介入群(検診群)9,757人、対照群9,443人
対象地域	上海都市地区
対象集団の特性 (性・年齢など)	介入群と対照群で性、年齢の偏りはない 平均年齢: 介入群42歳、対照群41歳 男性: 介入群62.6%、対照群63.3%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 上海都市地区、35~59歳、B型肝炎マーカー陽性者(HBs抗原単独陽性例を除く)、もしくは6カ月以上血液生化学検査異常値(AST、ALT、総ビリルビンなど)で定義される慢性肝炎歴のある者 除外基準: 肝細胞がん(HCC)、他の悪性腫瘍、重篤な疾患を有する者
追跡期間	リクルートの時期: 1993年1月~1995年12月 追跡期間: 1997年12月までスクリーニングを行い、1998年12月まで追跡観察を行った
評価指標	肝細胞がんによる罹患率・死亡率
評価指標の把握方法	GP(一般医)からの情報提供、Shanghai Cancer Registryを通じた調査
結果	1) 介入群のHCC罹患率は279.3/100,000、対照群は267.0/100,000であった。介入群のリスク比は1.37(95%CI: 0.99-1.89)であった 2) HCCによる死亡率は各100,000人あたり83.2/131.5人で、介入群がリスク比0.63(95%CI: 0.41-0.98)で有意に低かった
コメント	1) 不利益: スクリーニング介入群HCC 86人のうち、71人はスクリーニングによる検出、3人はスクリーニングを遵守したものの、他の機会に検出(スクリーニング介入の偽陰性例)、12人はスクリーニングを遵守せずGPやShanghai Cancer Registryの調査で発見 2) B型肝炎、もしくは慢性肝炎歴のある対象者に年2回の血清AFP検査および腹部超音波検査によるスクリーニングを行うことで、HCCによる死亡率が37%低減された

論文	54
著者	Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Duffy SW.
題名	Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan.
雑誌	Int J Cancer
巻(号): ページ	98(2): 257-261
発行年	2002
研究デザイン	コホート研究
検査方法	第1段階=HBs抗原、HCV抗体、AFP($\geq 20\text{ng/mL}$)、AST($\geq 40\text{IU/L}$)、ALT($\geq 25\text{IU/L}$)、家族歴 第2段階=第1段階の6項目のいずれか1つでも異常があった場合は、超音波検査を行う。 肝硬変と診断された場合には6カ月毎のフォロー
対象数	4,385人
対象地域	台湾 7町
対象集団の特性 (性・年齢など)	1) 検診群 4,385人 2) 拒否群 458人
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) 検診群: 第1段階6項目のうち、1つでも陽性で、その後の超音波検査を受けた人 2) 拒否群: 第1段階6項目のうち、いずれか1つが陽性にもかかわらず、超音波検査受診を拒否した人
評価指標	累積発がん率・肝がん死亡率
評価指標の把握方法	1) 国の死亡小票データとの照合 2) メディカルセンターのカルテとの照合
結果	1) 検診群4,385人のうち肝がん死亡は68人、拒否群458人のうち肝がん死亡は9人であった 2) 検診群の肝がん死亡率は拒否群に比べて24%(95%CI: -52-62%)低下した 3) 肝がんに至る肝硬変の平均滞在時間は1.57年(95%CI: 0.94-4.68)、肝硬変がない場合には2.66年(95%CI: 1.68-3.37)であった 4) 肝がんの発症には、年齢、性(男性)、HB陽性、HC陽性、ALT、AFP、家族歴が関与していた
コメント	ハイリスク者に対して、超音波スクリーニングが肝がん死亡率の減少に有効であることが示されたが、統計的には有意ではなかった

論文	55
著者	Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M.
題名	Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis.
雑誌	Gut
巻(号): ページ	48(2): 251-259
発行年	2001
研究デザイン	コホート研究
検査方法	肝硬変患者を対象として、6カ月毎に超音波およびAFP検査で経過観察する
対象数	介入群313人、対照群104人
対象地域	イタリア
対象集団の特性 (性・年齢など)	介入群: 1989年3月~1991年11月に組織学的・臨床学的・画像学的に確認された肝硬変 対照群: 同時期に原発性肝細胞がん(HCC)の診断を受けた症例
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	設定期間: 1989年3月~1991年 11月 イタリア、ボローニャ大学病院受診患者
評価指標	HCC発症
評価指標の把握方法	医療記録(定期的観察)
追跡期間	平均観察期間56週
結果	1) HCC発症は61人(19.5%)、年4.1%であった 2) AFP値、Child-Pugh分類B・C、性別(男性)が独立した発がん因子 3) 定期的なサーベイランスを行った介入群の生存率が有意に高い(P=0.02)。3年生存率は、介入群45%、対照群31.7%
コメント	1) 費用効果分析は支払者の立場で行われている。増分費用効果比(ICER)はUS\$141,918/人であった 2) 経済評価の条件は不十分 3) 総経費は、US\$17,934。肝がんに対し、どのような対策を選択するかは、有病率と国の財源による

論文	56
著者	山崎秀男, 田中幸子, 日山与彦, 河島輝明, 井上敦雄, 北村次男, 中西克巳, 藤本伊三郎.
題名	大阪府立成人病センターにおける肝がん検診システムとその発見癌の予後.
雑誌	日本消化器集団検診学会雑誌
巻(号): ページ	88: 63-70
発行年	1990
研究デザイン	前向きコホート研究
検診方法	肝硬変患者およびAFP20ng/mL以上の慢性肝炎患者は3カ月毎、その他の慢性肝炎患者は6カ月毎の超音波および血液生化学検査による肝細胞がん(HCC)スクリーニング
対象数	878人
対象地域	大阪府・大阪府立成人病センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	1) 男性555人、女性323人 2) 肝硬変294人、慢性肝炎529人 3) HBs抗原陽性率: 男性9.3%、女性7.7%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	外来患者で70歳以下、総ビリルビン2.0mg/dL以下、アルブミン3.0g/dL以上の肝硬変患者、および男性40~70歳、女性50~70歳の慢性肝炎患者、および循環器検診でGOTまたはGPTが50以上の肝機能異常者
評価指標	HCC発症、生存率
評価指標の把握方法	ケースシリーズ
結果	1) HCC発症は男性33人、女性12人(発見率5.1%)、うち34人が肝硬変、11人が慢性肝炎合併。平均59.2歳 2) 2年生存率は、検診群81.9%、外来群31.7%と有意に検診群が良好(P=0.0001)
コメント	1) 検診で発見された慢性肝炎・肝硬変患者の定期検査を行ったハイリスク群のフォローの結果である 2) ハイリスク集団に対する超音波検査による発見肝がんの1年生存率87.8%(5年 13.1%)とほぼ同等。ただし、本研究は追跡期間が短く、2年生存率しか出していない

論文	57
著者	小野寺博義, 渋谷大助, 岩崎隆雄, 西野善一, 松井昭義, 小野博美, 萱場佳郎, 鈴木雅貴, 野口哲也, 島田剛延.
題名	発見がん症例の生存率による上腹部超音波検診の評価.
雑誌	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	46(1): 35-45
発行年	2008
研究デザイン	コホート研究
対象数	検診者113,992人から発見された肝がん39人と病院発見例(対照群)肝がん633人
対象地域	宮城県
対象集団の特性 (性・年齢など)	【肝がん】 検診群: 男性81%、61.1歳 対照群: 男性66%、66.8歳 【胆嚢がん】 検診群: 男性53%、62.9歳 対照群: 男性30%、69.7歳 【胆管がん】 検診群: 男性20%、58.0歳 対照群: 男性60%、71.1歳 【膵がん】 検診群: 男性75%、61.3歳 対照群: 男性60%、67.9歳 【腎がん】 検診群: 男性80%、53.9歳 対照群: 男性70%、64.9歳 【大腸がん】 検診群: 男性70%、66.6歳 対照群: 男性57%、65.2歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	検診群は1981~1995年の超音波地域集検受診者16,515人、1981~1995年の人間ドック・施設検診受診者33,089人、1996~2004年のがん・生活習慣病健診受診者64,338人の合計 対照群は宮城県立がんセンターの患者で、発見動機が「検診」以外の症例
評価指標	実測・相対生存率(5年)
評価指標の把握方法	宮城県立がんセンター院内がん登録と医療記録
結果	1) 検診発見肝がんの5、10、15年実測生存率は36.2%、9.1%、4.6%で、一般外来発見例の18.2%、7.3%、4.4%より有意に高かった($P<0.01$)。しかし、肝臓外来発見例の38.8%、9.2%、4.6%とは同等であった 2) 検診発見肝がんの5年相対生存率は40.5%と肝臓外来発見例40.4%と同等で、一般外来発見例17.3%より良好であった
コメント	1) 超音波検診で死亡率の低下を得ることは難しいが、肝がんに関してはハイリスク群検診と同等の効果が得られる 2) 超音波検診として、胆嚢がん、膵がん、腎がんの生存率も算出している 3) 先行研究の超音波集検発見がんの実測生存率は、3年35.0~35.6%、5年33.3~33.7%で、本研究とほぼ同等であった

論文	58
著者	Palmer DR, Perry KR, Mortimer PP, Parry JV.
題名	Variation in the sensitivity of HBsAg screening kits.
雑誌	Transfus Med
巻(号): ページ	6(4): 311-317
発行年	1996
研究デザイン	検査精度
検査方法	15 HBs抗原キット
対象	1) 150人のHBs抗原陽性者、low-level HBs抗原キャリアから得られた6血清 2) セロコンバージョンした22人から得られた血清 3) セロコンバージョンした人から得られた6血清を希釈した検体 4) British HBsAg Working Standard (0.5IU/mL) 5) NIBSC/UKBTS HBsAg Monitor Sample (0.125IU/mL)
対象地域	イギリス(ロンドン)
評価指標	HBs抗原検出(件数)、検出率
評価指標の把握方法	HBs抗原の検出
結果	1) 150人のHBs抗原陽性者についての検討では、10 assaysが150人すべて陽性と判定し、5 assaysが149人を陽性と判定した low-level HBs抗原キャリアから得られた6血清については、4 assays(Auszyme Monoclonal, Monolisa Ag HBs 2nd generation, Murex HBsAg, Ortho HBsAg Test System 3)で5血清が陽性、一方、1 assay(Micro Trak II HBsAg)が1血清のみ陽性であった 2) セロコンバージョンした人から得られた血清についての検討では、最も検出が敏感だったassay(Monolisa Ag HBs 2nd generation)で79、5 assaysで少なくとも70、7 assaysで60-69、2 assaysで50-59、最も感度が低かったassayで31specimensのHBs抗原が陽性であった 3) セロコンバージョンした人から得られた6血清を希釈した検体についての検討では、1 assay(Auszyme Monoclonal)が希釈した18検体のうち15検体でHBs抗原が陽性であった一方、3 assaysがHBs抗原陽性が10検体に満たなかった 4) British HBsAg Working Standard 5検体での検討では2 assaysがconsistently unreactiveであった 5) NIBSC/UKBTS HBsAg Monitor Sampleでの検討では3 assays(Bioelisa, Enzygnost, Murex)がconsistently reactive、5 assaysがsometimes reactive、6 assaysがconsistently unreactiveであった
コメント	1) EIA法によるHBs抗原の感度を15キットで比較した研究。HBs抗原の検出には試薬間で若干の差異がある 2) 感度を算出していない 3) 血液スクリーニングでは偽陽性の可能性があることから、繰り返し検査する必要性を指摘している

論文	59
著者	Motte A, Colson P, Tamalet C.
題名	Evaluation of the clinical performance of the Beckman Coulter Access AbHBsII immunoassay for the detection of hepatitis B surface antibodies.
雑誌	J Clin Virol
巻(号): ページ	37(3): 213-217
発行年	2006
研究デザイン	検査精度
検査方法	抗HBs抗体 Beckman Coulter Access [®] AbHBsII immunoassay、Abbott AxSYM test [®] 、Vidas [®]
対象数	1,207人 (ワクチン接種者232人、抗HBs抗体陽性であるHBV既感染者150人、抗HBs抗体陰性者825人)
対象地域	フランス(マルセイユ)の1施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	記載なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	記載なし
評価指標	抗HBs抗体の検出 陽性: AccessとAxSYMの両方に陽性である場合、もしくはAccessとAxSYMの一方で陽性で、Vidasで陽性の場合 陰性: AccessとAxSYMの両方に陰性である場合、もしくはAccessとAxSYMの一方で陰性で、Vidasで陰性の場合
評価指標の把握方法	1) Access、AxSYM、Vidasの検査結果 2) 医療記録(健康状態)
結果	1) AccessとAxSYMの全体の一致率は95.8% 相対感度97.8%、相対特異度98.1%、陽性的中率96.0%、陰性的中率99.0% 力価を>100mIU/mL、10-100mIU/mL、<10mIU/mLに分け、AccessとAxSYMの一致率を見たところ、>100mIU/mLで88.9%、10-100mIU/mLで76.8%、<10mIU/mLで96.2%であった 2) 51サンプルが解離した結果で、Accessで8例が偽陰性(2例がワクチン接種後、6例がHBV感染回復期)、15例が偽陽性(7例が妊婦、2例が白血病患者、4例が炎症性症候群、1例が腎移植後)であった
コメント	1) 抗HBs抗体 の検出に関する研究で、方法による差はほとんどない 2) 結果不一致の原因として検体の問題が挙げられる

論文	60
著者	Shih LN, Sheu JC, Wang JT, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Sung JL, Wang TH, Chen DS.
題名	Serum hepatitis B virus DNA in healthy HBsAg-negative Chinese adults evaluated by polymerase chain reaction.
雑誌	J Med Virol
巻(号): ページ	32(4): 257-260
発行年	1990
研究デザイン	検査精度
検査方法	HBV-DNA定量(PCR法)
対象数	107人
対象地域	台湾・National Taiwan University Hospital外来
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性45人、女性62人 平均年齢44.9歳(範囲: 14-75歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	肝疾患と関連がない疾患で受診中の患者全員に以下について確認 ①肝疾患の既往歴なし ②輸血歴なし ③肝機能検査が正常 ④少なくとも6カ月間はHBs抗原陰性であった リクルートの時期: 1988年1月~1990年6月
評価指標	HBV-DNAの検出
評価指標の把握方法	PCR法
結果	107人中8人(7.5%)についてHBV-DNAを検出 HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体の保有状況の組み合わせによる検出割合は以下の通り HBs抗体とHBc抗体がともに陽性: 7.4%(5/68) HBs抗体のみ陽性: 0% (0/6) HBc抗体とHBe抗体がともに陽性: 25% (1/4) HBc抗体のみ陽性: 0% (0/9) すべて陰性: 10% (2/20)
コメント	1) 無症状かつHBs抗原陰性の者でも、HBV-DNAが検出されることを示している 2) 台湾(中国)は、HCV感染よりもHBV感染の方が主流であるため、結果が日本人にも当てはまるかどうかについては解釈に注意を要する

論文	61
著者	Gomes SA, Yoshida CF, Niel C.
題名	Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions.
雑誌	Acta Virol
巻(号): ページ	40(3): 133-138
発行年	1996
研究デザイン	検査精度
検査方法	ELISA法(PCR法)
対象数	20人
対象地域	ブラジル
対象集団の特性 (性・年齢など)	HBs抗原陰性者
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	献血者
評価指標	HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体
結果	1) PCRの測定方法によりHBV-DNAの陽性率は0~50%に変化する 2) HBs抗体陽性は、方法にかかわらず87~100%変化する
コメント	1) HBs抗原陰性者にも、HBV陽性者が存在する 2) HBs抗原のアッセーのみでは、HBV感染偽陰性者を見逃すことがあり得る オカルトHBV感染におけるHBV-DNAを、異なるプライマーを用いたPCRで検出、検討した結果については疑問が残る

論文	62
著者	Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S.
題名	What can be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit?
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	49(1): 17-24
発行年	2008
研究デザイン	検査精度
対象数	1) 健常者ボランティア210人 2) 肝疾患368人
対象集団の特性 (性・年齢など)	平均年齢 1) 49.5歳 2) 49歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) 健常者ボランティア 2) 通常EIA法でHBs抗原陰性の非B型慢性肝疾患
評価指標	HBs抗原陽性率
評価指標の把握方法	PCR法
結果	1) 健常者ボランティアのHBs抗原陽性率は2.86% (6/210) 2) 非B非C肝硬変では7.69%(5/65)、非B非C肝細胞がんでは9.68%(6/62)、C型肝炎では8.96%(12/134)、C型肝細胞がんでは10.28%(11/107)であった 3) HBV-DNA陰性の健常者ボランティアには、PCR法で9人に非B型肝炎疾患が発見された
コメント	1) HBs抗原陽性率は、非B型肝炎疾患に比べて、健常者ボランティアでは有意に低い (P<0.005) 2) 未検出のHBVキャリアの検査へ応用できる可能性がある

論文	63
著者	Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group.
題名	Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	8(2): 87-95
発行年	2001
研究デザイン	系統的総括
検査方法	第三世代HCV抗体検査
対象研究	132研究から抽出した10研究 第三世代のHCV抗体検査を検討対象としている RIBAまたはPCRを至適基準としている
対象研究の抽出方法	1) 抽出時期は不明 2) MEDLINE、Excerpta Medica、マニユアルサーチによる 3) キーワード: hepatitis c, serodiagnosis, sensitivity, specificity
対象研究の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	第一、第二世代は除外。第三世代検討対象は透析患者とそれ以外
評価指標	感度・特異度
評価方法	マクマスター大学の診断法評価基準
結果	1) 第三世代ELISA法での測定結果は、感度が98.9%(95%CI: 94-100)、特異度は100%であった 2) 透析患者を対象としたRIBA3の感度は78.8%(95%CI: 65-89)であった
コメント	1) 第三世代HCV抗体検査の感度・特異度を包括的に見たものである 2) 至適基準は統一されていない。PCR以外の方法も含まれている 3) 対象数が少なく、感度・特異度が共に100%の研究が含まれている

論文	64
著者	Sherman M, Peltekian KM, Lee C.
題名	Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	22(2): 432-438
発行年	1995
研究デザイン	コホート研究
スクリーニング方法	対象者を6カ月おきに血清AFP、もしくは血清AFPと超音波検査を施行
対象数	1,069人 (AFP群: 531人、AFP+超音波検査群: 538人)
対象地域	カナダ(オンタリオ州トロント地区)
対象集団の特性 (性・年齢など)	1989年2月~1994年3月に登録されたHBV慢性キャリア、平均年齢39歳(±12歳)、男性65%、アジア系71%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) 18歳以上 2) トロント近郊の消化器科あるいはGP(一般医)受診者 3) Liver Cancer Screening の広報リクルートに応じた人
評価指標	1) 肝細胞がん(HCC)の罹患・死亡 2) 感度・特異度
評価指標の把握方法	定期的検査: 生検もしくは手術検体の病理学的検査、ないしは血清AFP上昇に加え超音波検査やCT検査
結果	1) 当該コホートの観察期間は平均26カ月(6-60カ月)であった 2) 4%の対象者は初回AFP値20µg/L以上、9%の対象者は初回超音波検査上、局所病変を認めた 3) 3人に初回検査時HCCが指摘され、罹患率は281/100,000HBV慢性キャリアであった経過観察期間中11人に新規のHCCが指摘され(年あたり発症率 470/100,000)、男性に限ると年あたり発症率 657/100,000であった 4) HCCによる死亡を5例に認めた(年あたり死亡率 214/100,000) 5) 血清AFP(20µg/L以上)のHCC検出に対する感度は64.3%、特異度は91.4%、超音波検査の感度は71.4%、特異度は93.8%であった
コメント	1) 上記スクリーニング法では有意な偽陽性、偽陰性があり、HCCスクリーニングの費用便益効果に疑問を呈するものであった 2) 無作為化比較対照試験(RCT)のためfeasibility studyとして実施。割付方法については詳細不明 3) RCTとして2群の割付はしているが、HCCの罹患・死亡の評価は両群あわせて行っている。また、AFPの感度・特異度も両群あわせた評価である

論文	65
著者	Tong MJ, Blatt LM, Kao VW.
題名	Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America.
雑誌	J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	16(5): 553-559
発行年	2001
研究デザイン	検査精度
検査方法	HCVまたはHBV陽性者を追跡、AFPおよび超音波(US)検査をし、その感度・特異度を求める。AFP、USの比較
対象数	慢性ウイルス性肝炎患者602人 HC=429人/HB=160人/HB+HC=13人
対象地域	米国・カリフォルニア州パサディナのハンティントン記念病院で肝臓センターに紹介された患者
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性356人(59%)、女性246人、白人(35%) 平均年齢51歳(±14歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	肝細胞がん(HCC)サーベイランスの目的でリクルート
評価指標	感度・特異度
評価指標の把握方法	受診・診療録 AFP(6カ月毎)、US(1年毎)、ALT上昇で肝生検を実施 USで病変がみられた場合、またはAFPが上昇した場合にCT検査を実施 リクルートの時期: 1991~1999年 平均追跡期間: 34.5±24.5(12-103)カ月
結果	1) AFPは6カ月毎、USは少なくとも年1回施行し、31人がHCCを発症した 2) HCC発見に対するUSの感度は100%、特異度は98%、陽性反応適中度(PPV)は78%。AFPはROC曲線で感度、特異度が最適となる点で、感度65%、特異度90%、これに対応するAFPは13ng/mL位である 3) 血清AFPの上昇は、HCC患者の74%、発症していない者の10%でみられたAFPのPPVは12%以下で、ROC分析による感度は65%、特異度は90%であった 4) USのPPVは78%、感度100%、特異度98%であった HCC発症患者のうち、24人(77%)が、平均16.7±19.4カ月後に死亡した
コメント	1) HCCの発見について、AFPの感度・特異度は妥当な成績である しかし、カットオフ値がわが国の成績より低めである点が気になる USについては、非常に良い成績であるが、感度100%という点には疑問がある。 全症例について、死亡あるいは、報告時まで生存中か追跡したとされており、中間期がんはなかったことになるが、HCCの発見経緯が明確でない 2) USは少なくとも年1回とされているが、その実施状況が不明 全例に対して、CT検査を実施して見逃し例を調べているわけではなく、USで病変がみられた場合、またはAFP値が上昇した場合にのみCT検査を実施していることから、AFP、USの有効性を正しく評価できる研究設計ではない 有効性は水増しされているため、記載されている感度・特異度・PPVの数値は、参考程度と考える必要がある 3) 血清AFPは、感度もPPVも低く、検診に使用すべきではない

論文	66
著者	小野寺博義, 千田伸之, 深尾彰, 高野昭, 池田卓.
題名	肝胆膵超音波地域集検における偽陰性例と一次スクリーニングの精度.
雑誌	消化器集団検診
巻(号): ページ	33(2): 169-173
発行年	1995
研究デザイン	検査精度
検査方法	超音波検査。読影はビデオテープを用いてダブルチェック
対象数	7,022人(1981年度~1987年度の超音波地域集検受診者)
対象地域	宮城県
対象集団の特性 (性・年齢など)	40~69歳、肝疾患の危険因子を保有する住民
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	除外基準: 一次スクリーニング初回正常者
評価指標	感度・特異度
評価指標の把握方法	がん登録
結果	肝細胞がんのみを対象とした場合、感度88.9%、特異度99.4%であった
コメント	1) 肝疾患だけでなく、胆膵腎など、超音波検診全般で発見される「がん」をまとめている 2) 条件設定を変えて、感度・特異度を計算している 3) 一般集団ではなく、ハイリスク者を対象としている

論文	67
著者	玉井真理子, 東裕子, 久保秀通, 金蔵拓郎, 宇都浩文, 坪内博仁.
題名	超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例.
雑誌	西日本皮膚科
巻(号): ページ	71(2): 128-130
発行年	2009
研究デザイン	ケースレポート
検査方法	超音波検査
対象数	1人
対象地域	日本
対象集団の特性 (性・年齢など)	71歳、男性
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	鹿児島大学病院 皮膚科受診
評価指標	Finn chambers [®] 、Scanpor tape [®] を用いたパッチテスト
評価指標の把握方法	ICDRG基準に従ったテスト
結果	超音波検査用ゲルに含まれるメチルパラベンによる接触性皮膚炎と診断された
コメント	超音波検査用ゲルの添付説明書には「皮膚には無害である」と記載がある。しかし、少数例ながら、超音波検査用ゲルの成分の一部による接触性皮膚炎の報告がある

論文	68
著者	Erdmann SM, Sachs B, Merk HF.
題名	Allergic contact dermatitis due to methyldibromo glutaronitrile in Euxyl K 400 in an ultrasonic gel.
雑誌	Contact Dermatitis.
巻(号): ページ	44(1): 39-40
発行年	2001
研究デザイン	ケースレポート
検査方法	超音波検査
対象数	1人
対象地域	ドイツ
対象集団の特性 (性・年齢など)	62歳、男性
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	RWTHアーヘン大学病院 皮膚科受診
評価指標	パッチテスト
評価指標の把握方法	ICDRG基準に従ったテスト
結果	超音波検査用ゲル(Euxyl K 400)に含まれるmethyldibromo glutaronitrile(メチルジブロモ グルタロニトリル)による接触性皮膚炎と診断された
コメント	海外における超音波検査用ゲルによる接触性皮膚炎の報告。接触性皮膚炎の原因となる超音波検査用ゲルの成分は複数考えられる

論文	69
著者	Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, Agha AK, Valji K, Miller FJ, Roberts AC.
題名	Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures.
雑誌	Cardiovasc Intervent Radiol
巻(号): ページ	28(5):584-588
発行年	2005
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	肝生検 (INRAD 18G Express core needle biopsy system使用、超音波ガイド下)
対象数	153人
対象地域	米国・Veterans Affairs Medical Center
対象集団の特性 (性・年齢など)	すべて男性、平均年齢52歳 (範囲: 30-83歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	2000年1月~2003年2月の期間に、Veterans Affairs Medical Centerで肝生検を施行された者138人(90.2%)にC型肝炎ウイルス感染あり 対象者全員が、INR $\leq$ 1.5かつ血小板数 $>70,000/\text{mm}^3$
評価指標	1) 重篤でない合併症: 疼痛、血圧低下、施行後4時間以内に認めた出血で入院加療を要しないもの 2) 重篤な合併症: 輸血を要する出血、気胸、血胸、腹膜炎、敗血症、死亡 3) 生検失敗: 採取組織が1cm未満と定義
評価指標の把握方法	診療記録のレビューによる後ろ向きの情報収集 施設内の標準化されたマネジメントとして、生検施行後4時間は血圧、心拍、心電図、SpO ₂ をモニター 生検施行後3時間でヘマトクリット値を測定し、施行前60日以内のデータと比較
結果	すべての患者が、生検施行後4時間の経過観察後に退院 ヘマトクリット値の低下は平均1.2% 不利益 は ①合併症としては疼痛が最多であり28例(18.2%)に麻薬を使用、すべて施行後3時間以内に症状は消失、その他の合併症は認めず ②生検失敗は2例(1.3%)
コメント	単施設にて、標準化された方法で施行した肝生検の不利益を評価しており、重篤な合併症はなかったという報告 診療記録のレビューに基づくデータであるが、情報の確度は高いと考える

論文	70
著者	Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A.
題名	Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London.
雑誌	Gut
巻(号): ページ	36(3): 437-441
発行年	1995
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	経皮的肝生検
対象数	1,500人
対象地域	イングランドおよびウェールズのhealth district 189地区
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性806人、女性694人 年齢中央値60-69歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	イングランドおよびウェールズのhealth district 189地区について、British Society of Gastroenterologyの会員が所属する総合病院を1地区あたり1施設選定 1991年1年間に施行した肝生検のうち、直近の10例を対象として報告依頼 除外基準: 開腹下肝生検、腹腔鏡下肝生検、穿刺吸引肝生検
評価指標	性・年齢分布、施行目的、施行前検査、施行者の専門性と経験、手技、採取組織の適・不適、合併症、死亡、肝生検の結果がその後の臨床マネジメントにどのように影響したか
評価指標の把握方法	質問調査票により後ろ向きに情報収集
結果	回答率79%(1500/189) 1) 肝生検の適応となった原疾患は、慢性肝疾患が563人(38%)で最多、続いて転移性悪性腫瘍507人(34%) 2) 使用した生検針はTru-cut type (Abbott) が66%、その他はMenghini type 62%はブラインドで施行、その他はイメージガイド下で施行(主に腹部超音波) 3) 採取組織のうち、83%はexcellent(優)あるいはsatisfactory(良)であり、不適切は5% 不利益は①出血26人(1.7%): 11人が輸血を要し、1例は開腹手術後9単位輸血、出血の割合が高かったのは、INR延長、ビリルビン高値、血小板低値、施行者の経験が浅い(20件未満)、あるいはTru-cut使用の場合、ブラインド/イメージガイド下、術者の専門性による差は認めず ② 死亡: 明らかに肝生検に関連すると考えられる死亡は2人(44歳: 腹腔内出血、71歳: 胆嚢刺通後の胆汁性腹膜炎、いずれもブラインド肝生検による)、その他、関連が完全に否定できない死亡例は3人(心肺停止、血圧低下、敗血症)、1,500人中の死亡割合は0.13~0.33%
コメント	1) 1991年1年間についての調査であり、慢性肝疾患に対する施行例は40%程度、62%はブラインドである しかし、英国の全国調査で対象者が多いことから、不利益に関するデータとしては意義があると考え 2) 出血が多かった者の特性を挙げているが、統計学的有意差検定の結果は記載されていない

論文	71
著者	Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G.
題名	Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	2(2): 165-173
発行年	1986
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	肝生検
対象数	68,276人
対象地域	イタリアのすべてのLiver Unitのうち36施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	記載なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	イタリアのすべてのLiver Unitのうち、過去10年間の肝生検施行件数が400件以上の施設 本研究に同意した36 Liver Unitが参加し、1973~1983年に施行された肝生検について報告を依頼
評価指標	生検針の種類、合併症を予防するための前処置、合併症、生検施行から合併症発症までの時間、原疾患
評価指標の把握方法	質問調査票による後ろ向き情報収集
結果	いずれの施設も、プロトロンビン時間$\geq 50\%$かつ血小板数$\geq 50,000/\text{mm}^3$で肝生検を施行 ①生検針の種類別対象者数 Menghini type 60,611人、Tru-cut type 7,372人、Vim-Silverman type 293人 ②原疾患別の対象者数 急性ウイルス性肝炎4,527人、慢性持続性肝炎9,367人、慢性活動性肝炎18,735人、肝硬変22,729人、悪性疾患1,755人、その他11,163人 不利益は①147人(2.2%)に合併症が発症(出血、胸水、気胸、他臓器穿刺、皮下気腫、胆汁性腹膜炎、敗血症、ショック、麻酔薬に対する反応、針が折れた) [使用針別]Menghini type 120人(2.0%)、Tru-cut type 26人(3.5%)、Vim-Silverman type 1人(3.4%) [原疾患別]急性ウイルス性肝炎2人(0.44%)、慢性持続性肝炎22人(2.34%)、慢性活動性肝炎52人(2.78%)、肝硬変52人(2.29%)、悪性疾患5人(2.85%)、その他14人(1.25%) ②死亡は6人(0.009%)、すなわち発生頻度は100,000件あたり9件、すべて腹腔内出血による死亡 [使用針別]Menghini type 3人、Tru-cut type 3人 [原疾患別]肝硬変3人、悪性疾患3人
コメント	1) 1970~80年代の調査であるが、対象者が多く、不利益に関する基礎データとして参考になると考える 2) 報告された症例が系統的な手法で選定されていたかどうかは不明であり、症例の基本特性に関する情報も不十分

論文	72
著者	Myers RP, Fong A, Shaheen AA.
題名	Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies.
雑誌	Liver Int
巻(号): ページ	28(5): 705-712
発行年	2008
研究デザイン	横断研究
検査方法	経皮的肝生検
対象数	1994~2002年の9年間にわたって行われた4,275件の肝生検(3,627人)
対象地域	カナダ(アルバータ州カルガリー地区)
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性43%、年齢中央値50歳 9年間で変遷があるが、最終的に9割以上を放射線科医が生検を実施した(おそらく画像補助下で生検)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	カナダ・アルバータ州カルガリー地区の公的保険加入住民(加入率99%) 除外基準: 止血機能低下を伴う肝硬変・肝がん合併例
評価指標	合併症発症率
評価指標の把握方法	医師によるカルテ記録のレビュー
結果	32人(0.75%)が一定以上の偶発症を発症[疼痛22人(69%)、出血15人(47%)、血圧低下8人(25%)、発熱3人(9%)、死亡6人(19%)] 対処として、輸血11人・輸液10人・手術3人・血管塞栓術2人・痛覚麻酔21人 偶発症発症例と非発症例では、放射線科医の実施率で差はなかった(91% vs. 94%) 不利益は死亡6人(0.14%)、うち大量出血5人・誤飲性肺炎と心不全1人
コメント	健康保険データベースを用いて全数把握している わが国での推定肝生検死亡数とはかけ離れた異常に高い死亡合併症率 「肝生検では死亡合併症がある」との解釈にとどめる

論文	73
著者	Vivas S, Palacio MA, Rodríguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F, Rodrigo L.
題名	Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases.
雑誌	Rev Esp Enferm Dig
巻(号): ページ	90(3): 175-182
発行年	1998
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	外来における経皮的肝生検(手法の記述あり)と同時期に行われた入院での肝生検を比較 生検後4時間安静で問題なければ車で帰宅
対象数	外来肝生検 264人(対照群: 入院肝生検 114人)
対象地域	スペイン(オビエド)
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性65%、年齢中央値42歳 生検対象疾患: ウイルス性肝炎66%、原発性胆汁性肝硬変7%、アルコール性肝障害 5%、その他(自己免疫性疾患、リンパ腫など)
対象集団の設定条件 (どのようにして対 象を決定したか)	スペイン・オビエドの単一医療機関での単年度での成績 除外基準: 肝腫瘍
評価指標	偶発症発症率
評価指標の把握方法	医療記録レビュー
結果	264人中、合併症による入院が5人(血腫1人、疼痛3人、重度の低血圧1人) 帰宅者のうち18%が持続痛あり 83%は24時間以内に通常の生活に戻った 合併症の発症率は入院肝生検と差がなかった(1.9% vs. 1.7%)
コメント	1) 引用している偶発症の率は0.9-3.7%(1978~1995年) 2) 日本の報告を引用。18%に内出血がみられたが、痛みを伴ったのは2%であったとし ている

論文	74
著者	Sugano S, Sumino Y, Hatori T, Mizugami H, Kawafune T, Abei T.
題名	Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy.
雑誌	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	36(9): 1229-1233
発行年	1991
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	肝生検 (方法の記述あり)
対象数	ブラインド生検45例 ラパロ下生検75例
対象地域	日本・関東2医療機関
対象集団の特性 (性・年齢など)	ブラインド生検: 24-72歳 ラパロ下生検: 22-74歳 疾患構成は、肝炎、脂肪肝、アルコール性肝障害、肝炎後肝硬変など
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	関東の2医療機関の受診者である肝生検対象者とブラインドで無作為割付 除外基準: 腹水のある場合
評価指標	生検前後の血腫の出現率
評価指標の把握方法	生検6時間前と生検24時間後の超音波検査で血腫の有無を診断
結果	1) 血腫の出現率は、ブラインドで9人(20%)、ラパロ下で13人(17%)と同様(全体で18.3%) 2) 死亡例はなし
コメント	患者は複数の疾患で構成されており、血腫の出現率はその構成割合と患者の特徴によって変わる可能性があると思われる。よって、合併症の発症率は疾患ごとに評価することが望ましい

論文	75
著者	Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A.
題名	Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site.
雑誌	Am J Gastroenterol
巻(号): ページ	91(7): 1318-1321
発行年	1996
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	肝生検
対象数	753人
対象地域	イタリア
対象集団の特性 (性・年齢など)	未記載
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	イタリアのCasa Sollievo della Sofferenza病院、慢性肝疾患が疑われる患者 除外基準: 血小板数 $40,000/\text{mm}^3$ 未満あるいはプロトロンビン活性40%未満
評価指標	偶発症発症率
評価指標の把握方法	顕微鏡的血尿の確認
結果	1) 745人/753人の患者で病理学的に適切なサンプルが得られていた 2) 不利益: 出血性合併症1人(0.13%)・徐脈3人・痛み3.5%・血腫0.9%・死亡例なし 3) 出血のある1人については、手術や輸血を行う必要はなかった
コメント	1) 本研究の偶発症発症率は0.13%(0.21-5.9%)であり、先行研究に比べて低い 2) 先行研究における生検による死亡率は0-0.33%であった

論文	76
著者	Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ.
題名	Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland.
雑誌	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	38(8): 1480-1484
発行年	1993
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	肝生検
対象数	3,501人
対象地域	スイス
対象集団の特性 (性・年齢など)	記載なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	スイス全土の80床以上の病院に入院し、びまん性肝疾患の診断目的に肝生検を施行された患者
評価指標	偶発症発症率
評価指標の把握方法	アンケート
結果	1) 280病院へアンケート調査票を発送し、252病院から回答があった(回答率90.0%) 2) 回答者165人のうち、3,501件の肝生検が実施されていた 3) 偶発症発症率0.31%(腹腔内出血5人・気胸3人・胆汁性腹膜炎1人・needle rupture1人) 4) 死亡3人(0.08%)
コメント	1) 消化器専門医と内科医の成績を比較し、経験の影響を指摘している 2) 対象病院を限定しているので、代表性には問題を残す

論文	77
著者	van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, Lee AU.
題名	Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital.
雑誌	Intern Med J
巻(号): ページ	36(11): 692-699
発行年	2006
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	24年間に肝生検を行った症例を集計 全体のうち、超音波ガイド下生検は62%、外来患者は46%を占める
対象数	1,398人 (1986~1995年: 444人、1996~2005年: 954人)
対象地域	オーストラリア 1施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	計1,398人: 入院213人、外来799人、一晚入院204人、男性67%/女性33%、年齢18~88歳 (中央値43歳) アジア系59.6%(1996~2005年分) 全体で外来患者66% C型肝炎(37.8%)、B型肝炎(26.4%)、肝機能検査異常 (22.2%)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1996~2005年にConcord Repatriation General Hospitalで肝生検を受けた一連の者、および 以前に収集した1986~1995年のデータ 除外基準: 細針生検・外科で実施されたもの、および診療録が残っていなかった188人
評価指標	偶発症発症率: 以下に2分類 Minor(軽症の)偶発症: 痛み、悪心、嘔吐、血管迷走神経反射 Major(重大な)偶発症: 出血、血圧低下、ヘモグロビン値20g/L以上の低下、胆汁性腹膜炎、臓器穿孔、死亡
評価指標の把握方法	診療録、ただし1996~1999年の188人のファイルが不明 医療記録、看護記録で把握
結果	1990年以降は超音波ガイド下に生検を行った 軽症の偶発症は166人(13.6%)、重大な偶発症12人(1%)、内訳は出血10人、胆汁漏出1人、腸穿孔1人であった 死亡は3人(0.25%)でいずれも出血によるものであった 血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以下、プロトロンビン時間16秒超など出血傾向のある症例に生検を行った74件では、重大な偶発症の出現が7件(9.8%)と有意に高率であった 軽症の偶発症の発症率は、最初の10年間の18.5%と比較して、直近10年間は10.8%で、統計的に有意に減少していた 重大な偶発症の発症率は、最初の10年間の1.35%と比較して、直近10年間は0.78%と減少していたが、統計的に有意ではなかった($P=0.508$) 直近10年間で最も一般的な軽症偶発症は、生検周辺部または肩先の痛み(63.9%)であった
コメント	1) 24年間1,398人の集計で、肝生検により出血、臓器穿孔、死亡といった重大な偶発症が起こる頻度は1%、死亡は0.25%であった。肝生検の実施には十分な注意が必要である 2) 重大な偶発症の発症率は1%と他施設(0.32~0.59%)より高い

論文	78
著者	Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, Charboneau JW, Ludwig J, Batts KP, Zinsmeister AR.
題名	The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	23(5): 1079-1083
発行年	1996
研究デザイン	無作為化比較対照試験(精密検査)
検査方法	生検の安全性についての超音波(US)の有用性およびTru-cut針と自動生検針の比較をするため、US実施の有無、生検針の選択をランダムに割り付けて検討
対象数	836人(489人ロチェスター、347人バルセロナ) (1) Tru-cut針でUSガイドなし204人 (2) Tru-cut針でUSガイドあり216人 (3) 自動生検針でUSガイドなし209人 (4) 自動生検針でUSガイドあり207人
対象地域	米国(ミネソタ州ロチェスター)、スペイン(バルセロナ)
対象集団の特性 (性・年齢など)	ロチェスター: 男性45%、年齢中央値50(16-90)歳、バルセロナ: 男性67%、年齢中央値40(13-72)歳、両施設あわせると男性54%、年齢中央値47(13-90)歳 疾患は、アルコール性4.7%、ウイルス性43.5%、自己免疫性7.2%など。スペイン、バルセロナの患者はウイルス性疾患が多い(79.4% vs. 18.2%)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: メイヨー・クリニック(米国・ミネソタ州)489人、Hospital Clinico y Provincial de Barcelona (スペイン・バルセロナ)347人の肝生検を受けた患者で、血小板数、ヘモグロビン量、プロトロンビン時間において一定の基準を満たし、出血傾向、腹水がない者 除外基準: 肝臓移植患者、以前に肝生検で偶発症発症または組織が採れなかった者、肝腫瘍が疑われる者、肝右葉に血管腫がある者。血小板数 $50,000 \times 10^6/L$ 以下、ヘモグロビン値 $10g/dL$ 以下、プロトロンビン時間3秒以上遅延、出血傾向が不明、腹水がある者 リクルートの時期: 1992年1月~1994年1月 追跡期間: 以下の場合、入院。生検後15分時点で術前に比べ血圧が40mmHg以上低下、最高血圧80mmHg以下、脈拍が術前の25%以上増加 / 術後2時間時点で激しい痛みがある / 3時間経過観察後、起立時に血圧が30mmHg以上低下、最高血圧80mmHg以下
評価指標	偶発症発症率(出血、痛み、血圧低下、気胸、入院または処置の必要性)
評価指標の把握方法	脈拍と血圧を観察して入院の必要性を判断 痛みの治療、入院の有無、低血圧、気胸、外科的処置または輸血を必要とする出血の有無を記録 退院する患者には、24時間から2週間後までにアンケート調査票にて、その後に出血、痛み、入院があり、偶発症の管理を受けたかどうかを記載するように求めた
結果	1) 入院は1.3%(11人/836人)、USガイド下で2人、USなしで9人(P=0.04) 2) 出血または血圧低下は、USガイド下で9人、USなしで18人(P=0.07) 3) 手術を必要とする偶発症はUSなしで1人。死亡はなかった 4) 治療を要する痛みの発生は、USガイド下で37%、USなしで50%(P=0.003) 5) ロジスティック回帰分析の結果では、バルセロナのUSガイド下(さらに自動生検針よりもTru-cut 針)で痛みの減少がみられた 両地域をまとめても、USガイド下において、自動生検針よりTru-cut 針で、痛みの減少がみられた(P<0.005) 6) 2種類の針では、入院を要する偶発症の発症率、治療を要する痛みの発生に違いがなかった 7) 遅発性の偶発症は少なく、生検12時間後に、痛み止めでモルヒネを必要とした患者が1人だけであった
コメント	1) USガイドがない場合と比較して、USガイド下で肝生検を実施することにより、痛みの発生や入院を要する偶発症の発症を減らせる可能性がある 2) 無作為割付の方法に関する記述がないが、4グループの特性は均一性が保たれている

論文	79
著者	Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Bascone F, Tripi S, Aragona F, Di Gaetano G, Notarbartolo A.
題名	Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure?
雑誌	Digestion
巻(号): ページ	63(1): 55-60
発行年	2001
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	肝生検
対象数	1,581人
対象地域	イタリア 1医療機関
対象集団の特性 (性・年齢など)	1993~1999年に受診した外来患者1,318人、入院患者263人
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 血液凝固薬の検査が正常範囲内のもの(外来対象) 除外基準: 腹水、脳症、黄疸、凝血異常、高齢者
評価指標	偶発症発症率(死亡、出血)
評価指標の把握方法	医療記録
結果	1) 死亡は外来患者0人、入院患者1人 2) 輸血を要する出血は外来患者0人、入院患者1人 3) 麻酔を要する疼痛は外来患者15.9%、入院患者15.2% 4) 血腫は外来患者3人、入院患者1人 5) いずれも外来患者、入院患者で有意差なし
コメント	1) 対象を規定して実施すれば、外来での検査は可能 2) 1医療機関の報告でサンプルが小さい

論文	80
著者	Chuah SY, Moody GA, Wicks AC, Mayberry JF.
題名	A nationwide survey of liver biopsy--is there a need to increase resources, manpower and training?
雑誌	Hepatogastroenterology
巻(号): ページ	41(1): 4-8
発行年	1994
研究デザイン	横断研究
介入方法	横断研究 (医師への質問形式)
対象数	364人
対象地域	イギリス
対象集団の特性 (性・年齢など)	記載なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	消化器医師会員
評価指標	過去1カ月間の肝生検数、使用した針の種類、INR値、血小板数、過去2年間の偶発症発症率
評価指標の把握方法	郵送法による自記式アンケート調査
結果	回収率81.3% 偶発症206例(輸血を必要とする出血性ショック80例、ラパロを必要とする出血性ショック11例、敗血症性ショック13例、腹膜炎30例、血痰・気胸53例、死亡19例) 回答者の95%は偶発症を経験していなかった 肝生検20例以上/月実施の場合に偶発症の経験が多かった 死亡率5.2/10,000、偶発症発症率5.6/1,000
コメント	画像補助を用いない盲目的生検が多い時代のデータであり、肺を穿刺しているケースも多い 肝生検では死亡偶発症があるということを示すものの、死亡率が極端に高い 報告は過去2年間の成績で、自己申告に基づいており、正確性と客観性に疑問が残る

論文	81
著者	Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A.
題名	Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	34(4): 593-602
発行年	2001
研究デザイン	系統的総括[無作為化比較対照試験(RCT)・対照群を設けたコホート研究]
治療方法	インターフェロン(IFN)のみの治療
対象数	1) HC関連は3RCTと11非RCT、対象者3,109人、肝細胞がん(HCC)発症356人 2) HB関連は7非RCT、対象者1,505人、HCC発症122人
対象集団の特性 (性・年齢など)	C型・B型慢性肝炎による肝硬変患者
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) MEDLINE(1985~1999年)より以下のキーワードで抽出 キーワード: hepatocellular carcinoma, interferon, cirrhosis, clinical trial, cohort study 2) 学会抄録(1995~1999年)を対象とし、追加的にマニュアルサーチも行った 適応基準: ①RCTあるいは非RCT ②HCC発症をエンドポイントとした研究
評価指標	HCC発症
結果	1) IFN治療による発がん抑止効果は、C型肝炎のSVR(ウイルス学的著効)により明確に認められる 2) HCVおよびHBV肝硬変患者においては、治療によりHCC罹患率がそれぞれ12.8%(95%CI: 8.3-17.2)、6.4%(95%CI: 2.8-10.0)減少した 3) HCV患者においては、SVRを得た患者でのHCC罹患率はnon responderより低い(RD: 11.8%, 95%CI: 5.9-14.2) 4) 無治療者のHC関連HCC罹患率は6.8-37.7%であった
コメント	1) C型・B型両者の肝炎ウイルスにつき、効果については研究による不均質性がある。ヨーロッパの研究に限定すると均質になるが、HBV肝硬変でのHCC罹患率減少効果は有意ではない 2) IFN治療による発がん抑止効果は、C型肝炎では認められるが、B型肝炎では明らかではない 3) IFN単独治療のみで、かつ非RCTも含め、RCT論文は3つのみであった

論文	82
著者	Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL.
題名	Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	28(9): 1067-1077
発行年	2008
研究デザイン	系統的総括 対象となる研究方法: 無作為化比較対照試験、コホート研究、症例対照研究
治療方法	1) インターフェロン(IFN)[ペグインターフェロン(PEG-IFN)を含む] 2) 核酸アナログ(主にラミブジン)
対象数	1) IFNの治療効果: 2,742人 2) 核酸アナログの治療効果: 2,289人
対象集団の特性 (性・年齢など)	1) IFNの治療効果: 1997~2007年で12研究が該当(無作為化比較対照試験1、コホート研究10、症例対照研究1)、総対象者数2,742人(男性71.0%、平均年齢36.7歳、平均追跡期間4.7~8.9年) 2) 核酸アナログの治療効果: 2004~2007年で5研究が該当(無作為化比較対照試験2、コホート研究2、症例対照研究1)、総対象者数2,289人(男性78.6%、平均年齢42.8歳、平均追跡期間2.7~8.2年) 5つの研究すべてがラミブジンの治療効果を評価、うち1研究はラミブジンに対する耐性出現時にアデフォビルを追加投与
対象研究の設定条件	1) 適応条件: ①対象者についてB型慢性肝炎が確認されている ②IFN(PFG-IFNを含む)あるいは核酸アナログ(ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テルビブジン)のいずれかについて治療効果が評価されている ③無作為化比較対照試験の場合は、比較群としてプラセボ群あるいは抗ウイルス療法なし群が設定されている、コホート研究あるいは症例対照研究の場合は、比較群として抗ウイルス療法なし群が設定されている ④追跡期間中の肝細胞がん(HCC)発症が確認されている 2) 除外条件: ①英文の要約がない ②ヒト集団を対象としていない ③結果指標としてHCC発症を評価していない 3) その他の条件: 同じ対象集団から複数回にわたって結果が発表されている場合、最新の結果を採用
評価指標	B型慢性肝炎関連のHCC
結果	1) IFNの治療効果: 研究間で統計学的に有意な異質性を認めなかったため、固定効果モデルを使用、Pooling後の相対リスクは0.66(95%CI: 0.48-0.89)、治療後に発がんのリスクは34%減少することが示された 早期の肝硬変あり・肝硬変なしで層化した場合、早期の肝硬変を有する者でのみ有意な予防効果を検出 2) 核酸アナログの治療効果: 研究間で統計学的に有意な異質性を認めたため、ランダム効果モデルを使用、Pooling後の相対リスクは0.22(95%CI: 0.10-0.50)、治療後に発がんのリスクは78%減少することが示された 早期の肝硬変あり・肝硬変なし、薬剤耐性の有無で層化した場合、いずれの層でも有意な予防効果を検出 HBe抗原陽性の有無で層化した場合、HBe抗原陽性者でのみ有意な予防効果を検出 3) 感度分析: 対象研究の質を5段階評価(スコア: 1~5、5が最高評価)し、質が高いと思われる研究(スコア3以上)に限定した感度分析を実施 IFN治療については有意な予防効果を検出(相対リスク: 0.64、95%CI: 0.44-0.93)、核酸アナログについては対象研究数が少なかったため感度分析は実施しなかった
コメント	1) IFN、核酸アナログともに、B型慢性肝炎関連のHCCに対する有意な予防効果があり、核酸アナログの方がより高い効果を示した 2) 薬剤の種類別に検討されていないため、IFNの効果を解釈する際は注意が必要である。核酸アナログについては、対象研究で扱っている薬剤の種類からみるとラミブジンの効果と解釈してほぼ問題ないと考え 3) 本来は、無作為化比較対照試験のみ対象にメタ・アナリシスを実施すべきだが、該当する研究数が少なかったため、コホート研究と症例対照研究を含めざるを得なかった 4) 論文で、症例対照研究の記述についても「抗ウイルス療法なし群」「追跡」という語句が使用されており、コホート研究と厳密に区別されていない印象がある 5) 論文の質も評価した上で採用を決定している

論文	83
著者	Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K.
題名	Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection.
雑誌	J Gastroenterol
巻(号): ページ	44(5): 470-475
発行年	2009
研究デザイン	系統的総括
治療方法	インターフェロン(IFN)
対象数	8研究 1,303人 1) 無作為化比較対照試験(RCT)3研究、非RCT5研究 2) 欧州3研究、日本3研究、タイ1研究、台湾1研究
対象研究の設定	PubMedで1998年1月~2007年12月検索
対象集団の特性	キーワード=hepatitisB, interferon, HCC
対象研究の設定条件	適応基準: 1) IFN治療・非治療を比較した臨床試験 2) 検討対象にHCV陽性・HIV陽性を含む場合は除外 3) エンドポイントは肝細胞がん(HCC)発症 4) 非治療群のHCC発症
評価指標	HCC発症
結果	1) HCC発症は治療群で有意に低かった (RD: -5.0%; 95%CI: -9.4 - -0.5) 2) アジアの報告に限定した場合、さらに予防効果は増加した (RD: -8.5%; 95%CI: -13.6 - -3.6)
コメント	1) PubMedから8文献のメタ・アナリシス。出版バイアスなどを考慮しなければならない 2) 対象8研究のIFNの治療期間、追跡期間のバラツキが大きい 3) IFNは α と β が混在し、投与量もバラツキが大きい 4) HBV-DNAレベルや遺伝子型については解析していない

論文	84
著者	Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF.
題名	Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	29(3): 971-975
発行年	1999
研究デザイン	無作為化比較対照試験(治療)
治療方法	インターフェロン(IFN) 治療群(67人)のうち、31人はIFN単独、36人はIFN投与後プレドニゾン追加投与を行った
対象数	101人 (治療群67人、対照群34人)
対象地域	台湾(台北市)
対象集団の特性 (性・年齢など)	IFN群(31人)32±8歳、肝炎罹患32±29カ月 IFN+プレドニゾン群(36人)31±6歳、肝炎罹患41±36カ月 対照群(34人)32±6歳、肝炎罹患41±58カ月
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	17~55歳 Hbe抗原陽性男性、病理学的に慢性肝炎の診断が確定している 適応基準: Liver Research Unit 除外基準: セロコンバージョンしている患者
追跡期間	IFN群 6.9±3.2年 IFN+プレドニゾン群 7.8±2.8年 対照群 7.4±2.4年
評価指標	肝硬変・肝細胞がん(HCC)の罹患・死亡
評価指標の把握方法	3~6カ月毎の追跡(超音波、AFP検査など)
結果	1) 治療群のうち、セロコンバージョンありの24人からは1人(4.2%)、セロコンバージョンなしの36人からは7人(19.4%)の肝硬変が発症した。対照群は、セロコンバージョンありの8人からは0人、セロコンバージョンなしの21人からは5人(23.8%)の肝硬変が発症した(P>0.05) 2) 治療群67人から、HCC1人(1.5%)発症、対照群34人からHCC4人(12%)発症(P=0.043) 3) 治療群の死亡は1人、非治療群の死亡は4人。10年生存率は治療群98%、非治療群85%であった
コメント	1) 割付方法が不明(他の文献で報告したとの記載のみ)、治療の2群の割付方法も不明 2) 介入対象数が不明であり、割付原理の法則に基づく解析かどうか確認できない 3) 治療は2群に分けているが、解析は両者を一括している

論文	85
著者	International Interferon- α Hepatocellular Carcinoma Study Group.
題名	Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study.
雑誌	Lancet
巻(号): ページ	351(9115): 1535-1539
発行年	1998
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN) [治療群の4.2%(160人)はIFN α -2a、28%(107人)はIFN α -2b、他IFN α]
対象数	治療群281人、対照群356人
対象地域	イタリアおよびアルゼンチンの多施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	ウイルス性(B and/or C)の肝炎、Child-Pugh Aレベルの肝硬変 治療群の適応基準: C型慢性肝炎 対照群の適応基準: 非IFN治療者 対照群抽出の基準日(治療群に対応する対照群抽出の基準日): エントリー期間内
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: イタリアおよびアルゼンチンの21医療機関での共同研究 除外基準: 非代償性肝硬変、ウイルス以外による肝疾患、マッチングできなかった事例 追跡期間: 年1回以上フォローし、3年間以上
評価指標	肝がん発症
評価指標の把握方法	医療記録(定期検査によるフォロー)
結果	1) 肝細胞がん(HCC)発症は、治療群10.3%(29/281)、対照群18.5%(66/356)であり、対照群のリスク比は1.99(95%CI: 1.09-3.64)であった 2) HC感染者のHCC発症は、治療群9.1%(21/232)、対照群18.5%(48/259)でリスク比は3.14(95%CI: 1.46-6.80)であった 3) HB感染者のHCC発症は、治療群16%(8/49)、対照群19%(18/97)で、リスク比は0.98(95%CI: 0.33-2.92)であった
コメント	1) IFN α はウイルス性肝炎、代償性肝硬変患者の肝細胞がん発症の確率をおよそ半減させる。具体的には、C型肝炎患者には効果的だが、B型肝炎患者には根拠がなく、IFN治療ではそれらを峻別して対象者を考える必要がある 2) 内的妥当性として、選択バイアス、レトロスペクティブ手法による潜在的バイアスが除去できているかどうかの問題はある 3) 交絡に対しての配慮はみられ、結果については信頼できる 4) イタリアおよびアルゼンチンの2国間における多くの施設での研究だが、日本人が含まれておらず、人種、生活習慣の差もあり、外的妥当性は慎重な見方が必要である

論文	86
著者	Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S.
題名	Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis.
雑誌	Lancet
巻(号): ページ	346(8982): 1051-1055
発行年	1995
研究デザイン	無作為化比較対照試験(RCT) (治療)
治療方法	インターフェロン(IFN) α 6MIU
対象数	90人 (治療群45人、対照群45人)
対象地域	大阪府・大阪市立大学医学部附属病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男女比 28人/17人、平均年齢 54.7 ± 5.8 歳 対照群: 男女比 23人/22人、平均年齢 57.3 ± 6.9 歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) C型肝炎診断例 2) 肝機能障害あり、HBs抗原陰性、アルコール常飲なし、自己免疫障害なし、腹水なし、脳症なし
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症
評価指標の把握方法	超音波・CT検査を含む外来での定期的フォロー リクルートの時期: 1988年1月~1992年6月 追跡期間: 2~7年
結果	1) HCC発症19人: 治療群2人、対照群17人であった($P=0.002$) 2) 対照群と比較した治療群のリスク比は $0.067(95\%CI: 0.009-0.530)$ であった 3) 治療群に死亡例はなかったが、対照群では5人が死亡し、うち2人は食道静脈瘤破裂、2人はHCCの進展が原因であった
不利益	血小板減少($<50,000/\mu L$)、熱発、インフルエンザ様症状
コメント	1) 日本でのIFN治療に関するRCT: IFN治療によるHCC発症抑制効果 2) サンプル数が極めて小さい。ただし、80%パワーで必要サンプル数を計算し、それに見合うサンプルは収集している

論文	87
著者	Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, Trere D, Giovanelli S, Miracolo A, Lodato F, Montagnani M, Tamé M, Colecchia A, Mwangemi C, Festi D, Roda E, Derenzini M, Mazzella G.
題名	Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis.
雑誌	World J Gastroenterol
巻(号): ページ	10(21): 3099-3102
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験(RCT) (治療) とコホート研究
治療方法	HCV陽性の肝硬変例、インターフェロン(IFN)+リバビリン(RBV)例と無治療の対照群の追跡
対象数	未治療の肝硬変60例を、IFN α -2b+RBV治療群30例(TG: treatment group)と治療をしない対照群30例(CG: control group)に無作為に割り付けた これとは別に1年間のIFN治療を受けた41例を、その後特別な治療をせずに追跡(OTCG: old treatment control group)し比較した
対象地域	イタリア・ボローニャ大学
対象集団の特性 (性・年齢など)	対象: 60人(男性35人、女性25人)、55.7 $\pm$ 1.7歳 OTCG群: 男性27人、女性14人、55.0 $\pm$ 1.1歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 肝生検および生化学検査、超音波検査で肝硬変と診断された症例 組織学的および生化学的検査によって、HCVに関連した肝硬変であると診断され、超音波検査によって門脈圧亢進の徴候がみられた患者
評価指標	原発性肝細胞がん(HCC)の発症
評価指標の把握方法	超音波検査、血球数、AFP、 γ -GTP、AST、ALT、プロトロンビン時間、総蛋白検査を3カ月毎に実施 治療群はさらに頻回に血液検査を行った 超音波検査で局所性病変がみられた場合に肝生検を実施 追跡期間: 5年間
結果	1) 治療(TG)群は1年間IFN+RBV治療を行い、効果のない群および再発例にはさらに6カ月間治療した 2) OTCG群のIFN治療終了後6カ月の検査で、19人に効果があり、うち8人が継続効果(SR)であった OTCG群ではIFN治療後にAgNOR-PI(Ag stained nucleolar organizer region -proliferative index)の有意な低下が認められた 3) AgNOR-PI>2.5%の例のHCC発症は9/35(26%)であったのに対し、AgNOR-PI<2.5%の例では2/66(3%)と有意に低率であった TG群のうち21人がウイルス学的反応(VR)があり、うち13人がSRであった 4) HCCの発症はTG群からはなし、CG群から9人、OTCG群のnon-responder(非応答者)から2人であった 生存率はTG群とCG群(P<0.003)、OTCG群とCG群(P<0.004)の間に有意差を認めた 5) 対照(CG)群のHCC発症率は年間5%であった 6) 不利益については、TG群でIFN、RBVを減量した例があると記載されている
コメント	1) RCTとなっている2群の比較と、既存の1群とRCTの対照群の比較という組み合わせ。結果は同列で比較している。一部は両者をあわせての解析である(AgNOR-PI)。RCTのみの結果とはいえ、サンプルサイズも小さい 2) IFN+RBV治療群と無治療の対照群の追跡で、HCCの発症は治療群で有意に低率であった(RCT部分) 3) IFN単独治療群との間にも差がみられたが、RBVの効果とは断定できない 4) RCT部分では性とAgNOR-PIで層別化して割り付けしたが、方法は記載なし。盲検かどうかについても不明

論文	88
著者	Benvegnù L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A.
題名	Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis.
雑誌	Cancer
巻(号): ページ	83(5): 901-909
発行年	1998
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)治療
対象数	総対象者数189人(治療群88人、非治療群101人)
対象地域	イタリア
対象集団の特性 (性・年齢など)	ウイルス性代償性肝硬変患者: 男性122人(64.5%)、女性67人(35.5%)、平均年齢58.2±8.2歳(範囲: 36-75歳) HBs抗原陽性28人(14.8%)、HCV抗体陽性152人(80.4%)、HBs抗原とHCV抗体ともに陽性9人(4.8%) 治療群: 男性59人、女性29人、平均年齢56.7±8.0歳 非治療群: 男性63人、女性38人、平均年齢59.5±8.3歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: イタリアの1施設で1986~1993年にかけて対象者登録。採用基準は①肝生検で肝硬変と診断 ②Child-Pugh分類A ③B型あるいはC型肝炎ウイルス感染と診断 除外基準: 非代償性肝硬変、アルコール依存症、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫疾患、原因不明の疾患
評価指標	1) Child-Pugh分類による肝硬変のステージ進展 2) 肝細胞がん(HCC)発症 3) 肝疾患関連死亡あるいは肝移植適応
評価指標の把握方法	CT、血管造影検査 血液検査(AST、ALT、プロトロンビン時間、 γ -GTP、ALP、AFP)は受診毎、腹部超音波検査は6カ月毎に実施 HCCが疑われた場合、すべて超音波ガイド下の腫瘍生検により確定診断 追跡期間: 1986~1993年 平均追跡期間71.5カ月(範囲: 23-125カ月): IFN治療群71.9カ月、非治療群71.4カ月
結果	1) Child-Pugh分類による肝硬変のステージ進展は、治療群の7人(7.9%)、非治療群の22人(21.8%)について確認された($P<0.01$) 2) HCCは治療群で5人(5.6%)、非治療群で27人(26.7%)、肝疾患関連死亡あるいは肝移植は治療群で3人(3.4%)、非治療群で20人(19.8%)について確認された($P<0.001$, $P<0.005$) 3) 多変量解析の結果、すべての評価指標についてIFN治療の有意な効果を検出 4) 肝炎ウイルスの種類別の検討では、HBs抗原陽性者に限定した場合、すべての評価指標について2群で有意差を認めなかった。一方、HCV抗体陽性者に限定した場合は、すべての結果指標について有意差を認めた 5) 肝硬変の進展、肝移植についてはSVR(ウイルス学的著効)に至らなかった例のみに認められる。HCC発症はSVRに無関係であった
コメント	1) ウイルス性代償性肝硬変患者を対象とし、IFNの治療効果を検出した後ろ向き観察研究であり、3つの評価指標すべてについて有意な治療効果を認めた 2) 比例ハザードモデルを使用しているが、多変量解析の結果が相対危険(95%CI)として示されていない(回帰係数、標準誤差、P値のみ提示) 3) 肝炎ウイルス別のサブグループ解析の結果は、カイ二乗検定あるいはFisherの直接確率検定によるものであり、多変量解析ではない

論文	89
著者	Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M.
題名	Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy.
雑誌	Ann Intern Med
巻(号): ページ	131(3):174-181
発行年	1999
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)治療 治療を受けた2,400人のうち84%はIFN α 、14%はIFN β 、2%は両者の組み合わせを受けた 治療総量中央値: 480 MU (first quartile、324 MU; third quartile、702 MU) 治療期間中央値: 160日 (first quartile、94日; third quartile、168日)
対象数	2,890人の慢性C型肝炎患者で肝生検を受けた者(治療群2,400人、非治療群490人)
対象地域	日本・研究参加8医療機関
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男性1,531人、女性869人、平均年齢49.5 $\pm$ 11.3歳 非治療群: 男性270人、女性220人、平均年齢53.6 $\pm$ 11.2歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 研究参加8医療機関で1986年およびそれ以降に肝生検を受けたC型慢性肝炎患者 除外基準: 3,223人から他の医療機関へ紹介された161人と、追跡期間が1年未満の172人
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症
評価指標の把握方法	平均4.3年間の追跡期間中に定期的医学検査でフォロー
結果	1) HCC発症: 治療群 1.10%(89人/2,400人)、非治療群 3.17%(59人/490人) (P<0.01) 非治療群では、肝線維化の程度に応じてHCCが発症 2) 年間発症率はF0・F1の線維化群では0.5%、F4群からは7.9% 治療群と非治療群では累積発症率が、F2線維化群(P=0.0128)とF3線維化群(P=0.0011)において、有意に異なっていた 3) 多変量解析では、IFN治療ではHCC発症のリスクが有意に低下しており(調整オッズ比0.516, 95%CI: 0.358-0.742)、ウイルス学的反応が持続している群において(リスク比0.197, 95%CI: 0.099-0.392)、特にALTが持続して正常値を示している群(リスク比0.197, 95%CI: 0.104-0.375)、また、ALTが正常上限2倍より低い群(リスク比0.358, 95%CI: 0.206-0.622)において低下していた
コメント	1) 日本における多施設共同研究。IFN治療によりHCC発症が有意に減少した 2) 線維化のレベルによりリスクを検討している。線維化が進むとリスクが増大する 3) F0・F1ではIFNの治療効果はほとんどないが、非治療群の長期追跡ではHCC発症が増加する 4) HCV遺伝子型とHCC発症の関連は検討していない

論文	90
著者	Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trépo C, Fonck M, Bourlière M, Boucher E, Miguet JP, Parlier D, Lemonnier C, Opolon P.
題名	Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	29(6): 1870-1875
発行年	1999
研究デザイン	コホート研究 一部、無作為化比較対照試験(RCT) (治療)
治療方法	インターフェロン(IFN)治療[IFN α -2b、3,000,000単位を週3回、24週投与]
対象数	99人(IFN α -2b治療群47人、非治療群52人)
対象地域	フランス 8施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	男女比: 男性1.55/女性2.36 平均年齢: 治療群56歳、非治療群57歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: ①年齢18~75歳 ②書面による同意取得 ③登録前1年以内に施行した肝生検で肝硬変と診断 ④肝酵素が正常上限の2倍を超えている ⑤HCV抗体(第二世代)陽性 ⑥その他の慢性肝疾患なし(特にB型肝炎と鉄過剰に起因するもの) ⑦その他の重篤な併発症がなく、HIV感染なし ⑧血小板数 $>50 \times 10^3/\text{mm}^3$ かつ白血球数 $>1,200/\text{mm}^3$ ⑨IFN治療歴なし
評価指標	RCT: [主要評価指標]治療終了時の生化学的反応(第44週、第48週時点でのAST・ALTの正常化) [二次評価指標]①肝組織所見の変化 ②肝コラーゲン含有量の変化 ③持続性生化学的反応(第48~72週の期間、肝酵素の値が正常) ④アルブミン、ビリルビン、プロトロンビン時間、AFPの変化 ⑤門脈圧の変化 後ろ向き調査: ①非代償性肝硬変(出血、腹水、肝性脳症) ②肝細胞がん(HCC) ③死亡
評価指標の把握方法	RCT: 4週毎に評価。肝生検については第48週で施行し、割付状況についてマスキングされている1人の病理医が診断 後ろ向き調査: 3~6カ月毎の超音波検査 リクルート時期: 1993~1995年 追跡期間: 1993~1997年(RCTは4週毎に72週まで追跡、1997年9月時点で後ろ向き調査)
結果	1) 治療終了時、47人中6人に生化学的反応がみられたが、持続性生化学的反応がみられたのは2人だけであった 2) 治療群と非治療群では、アルブミン、ビリルビン、AFP、プロトロンビン時間、組織の活動性、肝線維化量に差を認めなかった 3) HCC発症は治療群5人、非治療群9人、非代償性肝硬変発症は治療群6人、非治療群5人、死亡は治療群10人・非治療群7人であった。3年間の観察では差を認めなかった
不利益	IFNによる有害事象は治療群の87%に出現(症状などの詳細は記述なし) 有害事象のため、3人は治療中止、5人は研究同意撤回
コメント	1) 対象がHCV抗体陽性者であり、HCV-RNA陰性者も含まれている可能性がある 2) RCTの主要評価指標は肝硬変に対するIFN治療効果であるが、持続性生化学的反応で評価されている 3) RCTの追跡は72週で終了しているが、非治療群は経過観察後にIFN治療を行っている。追加検討として、1997年9月時点で後ろ向き調査を行っている

論文	91
著者	Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A, Roda E.
題名	Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	24(2): 141-147
発行年	1996
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)治療(IFN α)
対象数	総対象者数347人 (治療群227人、非治療群120人)
対象地域	イタリア 1施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	ウイルス性代償性肝硬変患者、男性213人、平均年齢51歳。 HBV感染あり/HCV感染ありの対象者数はそれぞれ、治療群34人/193人、非治療群28人/92人(HCV感染については、登録開始当時は多くの対象者が非A非Bの肝硬変と診断されており、追跡期間中にHCV第二世代交代で陽性を確認) 両群HBV感染・HCV感染ともに年齢に有意差なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: イタリアの1施設で対象者登録。①肝生検で肝硬変と診断 ②HBVあるいはHCV感染あり ③代償性肝硬変(Child-Pugh分類A)
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症
評価指標の把握方法	1) 腹部超音波検査、AFP、肝機能検査は6~8カ月毎に実施 2) HCCの確定診断は、超音波ガイド下腫瘍生検、CT、腹部血管造影、AFP上昇などによる 追跡期間: 1984~1994年 平均追跡期間: [治療群] HBV感染あり49カ月/HCV感染あり32カ月、[非治療群] HBV感染あり48カ月/HCV感染あり34カ月
結果	1) HCC発症は20人について確認(HBV6人/HCV14人) 2) HCC発症の危険因子は男性(RR=9.6, P<0.007)、IFN未治療(RR=4.4, P<0.02)であった 3) IFN無効例ではHBV、HCVに関係なく発がんを認めた 4) HCC発症に対する「IFN治療なし」の調整ハザード比は4.4 (95%CI: 1.5-13.5)、肝炎ウイルス別に層化すると、HBV4.9 (95%CI: 0.2-95.2)/HCV4.0 (95%CI: 1.2-13.5) 5) 年齢・性別・飲酒歴・喫煙歴を調節し、治療群と非治療群をマッチさせた場合、IFN著効例では発がん予防となる
コメント	1) HCVのIFN治療効果がウイルス排除でなく、ALTの正常化で評価されている 2) ウイルス性代償性肝硬変患者を対象としたIFN α の治療効果。HCCの有意な抑制効果は、HCV感染者でのみ検出した 3) 「HBV感染者では女性のHCC発症がなかった」と記載されているが、肝炎ウイルス別の層化解析で「性」を説明変数に含めている。そもそも、モデルが適合していないと考えられる 4) HBV感染者の対象数が小さい

論文	92
著者	Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.
題名	Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center.
雑誌	Intervirolgy
巻(号): ページ	49(1-2): 82-90
発行年	2006
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)治療(初回治療 IFN α 1,238人、IFN β 386人、両者30人)
対象数	2,166人(治療群1,654人、非治療群512人)
対象地域	東京都・虎の門病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男性67.1%、平均年齢50歳 非治療群: 男性60.7%、平均年齢53歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: ①HBs抗原陰性 ②第二世代のHCV抗体陽性 ③肝生検で慢性肝炎と診断 除外基準: 登録時に肝細胞がん(HCC)発症が疑われた者、HBV重感染者
評価指標	HCC発症・死亡
評価指標の把握方法	1) 診察・血液検査: 1カ月毎に実施 2) 画像診断(主として腹部超音波、CT): 年1~2回実施 3) HCCの確定診断は、腹部血管造影、腫瘍生検、手術時の病理標本、剖検による 追跡期間: 1970~2004年(慢性肝炎と診断された日から2004年5月1日まで) 平均追跡期間: 10.7年(範囲: 0.1-33.6)
結果	1) 追跡期間を通してのHCC発症は、治療群5.8%(96人/1,654人)、非治療群20.1%(103人/512人)であった 2) 観察5年目のHCC発症は、治療群2.6%、非治療群4.6%、10年目は治療群5.8%、非治療群12.7%、15年目は治療群13.9%、非治療群23.9%であった(P<0.0001) 3) HCC発症リスクはF1に比しF2~F3で8.68(95%CI: 5.08-14.81)、 γ -GTP<50に比し ≥ 50 で2.64(95%CI: 1.58-4.42)、女性に比し男性で2.38(95%CI: 1.56-3.70)であった 4) 追跡期間内の全死因死亡は治療群3.1%(52人/1,654人)、非治療群12.5%(64人/512人)であった
コメント	1) 慢性C型肝炎患者を対象に、IFN治療のHCC発症抑制効果を示した研究。観察研究であるが、日常臨床の現実に即したわかりやすい検討である 2) IFN治療には複数回投与も含まれている(2回: 240人、3回以上: 56人) 3) 全死亡をエンドポイントとした結果も示されているが、生存解析の結果のみ文章として記載されており、主要結果指標ではない 4) 223人(10.3%)は追跡不能例

論文	93
著者	Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M; Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group.
題名	Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival.
雑誌	Ann Intern Med
巻(号): ページ	142(2): 105-114
発行年	2005
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)治療 [IFN α -2a: 6~9MU、3回/週、32~88週]
対象数	C型肝炎患者345人(治療群271人、非治療群74人)
対象地域	日本 25施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性137人、女性208人 治療群: 男性102人、女性169人、平均年齢57歳 非治療群: 男性35人、女性39人、平均年齢61歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: ①肝生検で肝硬変と診断 ②HCV-RNA陽性 ③代償性肝硬変(Child-Pugh分類A) ④血小板数>50,000/mm ³ ⑤白血球数>3,000/mm ³ 除外基準: HBV陽性、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、薬剤性肝障害
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症・死亡、肝関連死
評価指標の把握方法	血液生化学検査を1~2カ月毎、超音波検査を3~6カ月毎に実施 HCCの確定診断は、CT、MRI、腹部血管造影、超音波ガイド下腫瘍生検 追跡期間: 1996~2002年 平均追跡期間: 6.8年(範囲: 0.04-10.4年)
結果	1) SVR(ウイルス学的著効)率23.6%(64人/271人) 2) HCC発症: 119人[治療群84人(31.0%)、非治療群35人(47.3%)] 3) 累積発がん率は治療群で有意に少なかった(非治療群を基準とした年齢調整ハザード比0.65, 95%CI: 0.43-0.97, P=0.03)。特にSVRでは少なかった(年齢調整ハザード比0.31, 95%CI: 0.16-0.61, P<0.001) 4) 追跡期間中に69人の死亡を確認[治療群45人(17%)、非治療群24人(32%)] 5) IFN治療により死亡率(年齢調整ハザード比0.54, 95%CI: 0.33-0.89, P=0.02)が低下する。特にSVRで死亡率が低下する(年齢調整ハザード比0.05, 95%CI: 0.006-0.34, P=0.003)
コメント	1) 肝硬変患者に対するIFN治療により、発がん率や死亡率が減少すること、特にSVRを得ることによりさらに減少することが示されている 2) IFNの治療期間が抄録と本文で異なる

論文	94
著者	Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN, Sheen IS, Chang WY, Lee CM, Liaw YF.
題名	A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan.
雑誌	Antivir Ther
巻(号): ページ	11(8): 985-994
発行年	2006
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)およびIFN+リバビリン(RBV)療法
対象数	治療群1,065人、非治療群565人
対象地域	台湾 多施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 女性39.5%、平均年齢 46.9±11.49歳 非治療群: 女性38.3%、平均年齢 43.6±14.0歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: C型慢性肝炎 除外基準: 肝がん罹患、B型肝炎、HIV感染、自己免疫性肝炎、アルコール中毒
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症・死亡
評価指標の把握方法	死亡小票、がん登録、医療記録など ハザード比、ログランク検定 追跡期間(中央値): 治療群5.18年(1.0-15.3年)、非治療群5.15年(1-16年)
結果	1) HCC発症は治療群51人(12.2%)、非治療群54人(35.2%)であった(P=0.0013) 2) HCC発症年率は治療群0.95%、非治療群1.92%であった 3) 全死因死亡は治療群16人(1.5%)、非治療群12人(2.1%)であった。肝疾患関連死は治療群のうち、SVR(ウイルス学的著効)0.4%・Non-SVR3.2%(P=0.022)、非治療群1.8%(P<0.0001)であった 4) 累積生存率は治療群96.2%、非治療群93.1%と有意差はなかった(P=0.3928)
コメント	1) IFNおよびIFN+RBV療法におけるSVRには発がん抑止効果と生存率改善効果がある 2) 未知のバイアスが潜んでいる可能性はあるが、ある程度までの対象者の特性比較、コホート全体のデザインは明確に示されている 3) 台湾人についての臨床研究であり、外的妥当性はあると思われる 4) IFNとIFN+RBVで追跡期間は異なる。IFN+RBVは短い

論文	95
著者	Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.
題名	Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.
雑誌	Am J Med
巻(号): ページ	122(5): 479-486
発行年	2009
研究デザイン	コホート研究[インターフェロン(IFN)治療群と非治療群の肝細胞がん(HCC)罹患率および生存率を比較]
治療方法	IFN単独療法またはIFN+リバビリン(RBV)併用療法: 454人(23.7%)
対象数	1,917人 [治療群454人(IFN単独413人、RBV併用41人)、非治療群1,463人]
対象地域	東京都 単一施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男性214人、女性240人、平均年齢 62歳(60-80歳) 非治療群: 男性660人、女性803人、平均年齢 65歳(60-88歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 60歳以上のHCV関連肝疾患(HCV抗体陽性、HCV-RNA陽性、HBV陰性)の患者 除外基準: 追跡期間6カ月以内の症例、アルコール性肝疾患、肝がん罹患例など
評価指標	HCC発症・死亡
評価指標の把握方法	1~3カ月毎の外来受診にて追跡 画像診断は年1回以上
結果	1) HCC発症は治療群10.8%(49人/454人)、非治療群19.5%(285人/1,463人)であった。IFN治療によるリスク比は0.67(P=0.045)であった 2) 治療群/非治療群の生存率は、5年 97.5% / 93.2%、10年 89.9% / 70.8%、15年 64.9% / 41.2%であった(P=0.0001) 3) 治療群と非治療群を、性・年齢・ALT・血小板数・HCV型などで調整して、Coxモデルで発がんリスクのハザード比(HR)を求め、またHCC罹患率と生存率をログランク検定で比較した。血小板数<150,000/mm ³ の群では、IFN治療により統計学的有意に累積生存率が向上した(HR: 0.56, P=0.035)が、≥150,000/mm ³ の群では有意差を認めなかった
不利益	IFN治療群のうち39人は有害事象のため継続治療は困難となった 食欲低下・全身倦怠10人(25.6%)、うつ10人(25.6%)、血液疾患6人(15.4%)、眼疾患4人(10.3%)、他9人(23.1%)
コメント	1) 治療群と非治療群を後ろ向きに追跡・解析した研究であり、血小板数や肝機能数値で偏りを調整している。しかし、選択バイアスの調整が十分とはいえない 2) 追跡不能例が治療群2.6%、非治療群11.3%と有意差あり(P<0.001) 3) 初回IFN治療が有効ではなかった人のうち、53.8%(186人/346人)がIFN+RBV併用療法を含めたIFN治療を再度行っている

論文	96
著者	Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, Cammà C, Giunta M, Magalotti D, Cursaro C, Calabrese C, Arienti V, Rossi C, Di Febo G, Zoli M, Craxi A, Gasbarrini G, Bernardi M.
題名	Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis.
雑誌	Gut
巻(号): ページ	48(6): 843-848
発行年	2001
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN) α 1MU $\times$ 3回/週を3カ月、効果がない場合には3カ月毎に3、6、9MUに増量
対象数	治療群72人、対照群72人
対象地域	イタリア(ボローニャ) 1施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	男女比: 両群とも男性33人/女性39人 平均年齢: 治療群57.9歳、対照群58.1歳 Child-Pugh(A/B): 治療群、対照群ともに60人/12人
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	治療群: 1992年5月~1994年5月にIFN治療を受けた 対照群: 5歳階級の年代、性、Child-Pughスコアをマッチさせた 共通要因: ①肝硬変 ②ALT値 ③HCV抗体陽性 ④HBs抗原感染なし ⑤HIV感染なし ⑥肝硬変合併症(腹水、消化管出血、黄疸、肝性脳症)なし ⑦肝細胞がん(HCC)なし
評価指標	HCC、肝硬変合併症発症(腹水、黄疸、食道静脈瘤破裂による出血、肝性脳症)
評価指標の把握方法	超音波検査(6カ月毎)とAFP値(3カ月毎)による定期的フォロー 追跡期間(中央値): 治療群55カ月(2-70カ月)、対照群58カ月(27-71カ月)
結果	1) 治療群で7人(10%)、対照群で9人(12.5%)が死亡した。うち、対照群の死亡2人は肝関連死亡ではなかった 2) 生存期間は、治療群48カ月(13-60カ月)、対照群52カ月(37-60カ月)で有意差はなかった 3) HCC発症は、治療群6人、対照群19人であった。2年目、5年目のHCC発症率は、治療群1.5%/11%、対照群11%/27%であり、2年目、5年目ともに有意差を認めた(P=0.0006, P=0.013) 4) 肝硬変合併症の発症にIFN治療は影響がなかった
コメント	1) IFN治療は発がんリスクを減少させたが、総死亡と肝硬変合併症の発生頻度を有意に減少させなかった 2) AFP20ng/mL以上では、HCC発症が治療群17%、対照群66%と顕著な差がみられた

論文	97
著者	Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y.
題名	Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.
雑誌	Hepatogastroenterology
巻(号): ページ	52(64): 1154-1158
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験(治療)
治療方法	インターフェロン(IFN) α 、recombinant(遺伝子組み換え型) IFN α -2a、recombinant IFN α -2b、IFN β
対象数	治療群103人、非治療群30人
対象地域	新潟県 1施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男性50人、女性53人、平均年齢 52.2 ± 14.0 歳 非治療群: 男性13人、女性17人、平均年齢 53.5 ± 11.7 歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: C型慢性肝炎 除外基準: B型肝炎、自己免疫性肝炎、肝細胞がん(HCC)
評価指標	HCC発症
評価指標の把握方法	1992年1月~1996年7月にリクルートし、2001年8月まで受診ベースで把握 平均追跡期間: 7.8 ± 1.8 年間
結果	5年間の時点でHCC発症は、治療群5人(4.9%)、非治療群7人(23.3%)であった($P < 0.01$)
コメント	1) 割付方法不明。割付前の予測、盲検化の情報もなし。最初のリクルート対象数も不明。無作為化比較対照試験の質が低い 2) 治療群はIFN投与されているが、薬剤の種類は統一ではない

論文	98
著者	Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M.
題名	Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	29(4): 1124-1130
発行年	1999
研究デザイン	コホート研究
目的	インターフェロン(IFN)治療群、非治療群での肝細胞がん(HCC)発症の比較
治療方法	733人(61.5%)が毎日6,000,000~9,000,000単位のIFNを8週間投与され、その後週2~3回の治療を16週受けた。ウイルス検査はRIA、ELISA法
対象数	1,643人(治療群1,191人、非治療群452人)
対象地域	東京都・虎の門病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群(グループA): 男性802人、女性389人、平均年齢50歳(15-86歳) 非治療群(グループB): 男性280人、女性172人、平均年齢53歳(21-78歳) 治療群は以下の項目で、非治療群と差があった: 年齢(若い $P<0.0001$)・性別(男性が多い $P=0.040$)・家族歴(少ない $P=0.016$)・多飲酒者(少ない $P=0.00016$)・ALT(より高値 $P=0.0001$)・血小板数(多い $P=0.0050$)・ICG R15(小さい $P=0.0017$)・HCV遺伝子型(genotype 1a、1bが多い $P=0.0028$)・HCV濃度(低濃度が多い $P<0.0001$)・線維化ステージ(低線維化F1が多い $P=0.0015$)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 1974~1995年にかけて、肝生検にてC型慢性肝炎と診断された者 除外基準: HBs抗原陽性、亜急性肝炎、肝硬変、診断時にHCCが疑われる者
評価指標	HCC発症: CT・超音波検査にて診断
評価指標の把握方法	受診・診療録: CT・超音波検査を年1~2回実施 治療群は毎月受診、その多くは1~2週毎に受診、超音波またはCT検査を年1~2回 観察期間(中央値): 治療群5.1年(0.1-11.3年)、非治療群8.2年(0.5-22.8年) 脱落例: 治療群52人、非治療群55人
結果	1) IFNの効果を治療12カ月後に判定 CR(complete response)=HCV-RNA陰性461人(38.7%)、IR(incomplete response)=HCV-RNA陽性、ALT-normal(6カ月以上)145人(12.2%)、NR=no response585人(49.1%) 2) HCC発症: 治療群25人(2.5%)、非治療群67人(14.8%) ($P=0.02$) HCC発症率: 5年で治療群2.1% / 非治療群4.8%、10年で7.6% / 12.4% ($P=0.036$)。CRとIRでは発症率に差がない 3) CR+IR/NR/非治療群のHCC発症率: 5年 1.5% / 2.7% / 4.8%、10年 1.5% / 14.9% / 12.4% ($P=0.0011$) 4) 非治療群の検討より、HCC発症に関係する因子として、年齢・組織像・性・ γ -GTP値が挙げられた 5) Cox比例ハザードモデルにより、上記4つの因子にIFNを加え、HCC発症について検討した。IFN治療の有無では有意差はなかったが、CRまたはIRでは有意に低率であった [0.32(95%CI: 0.13-0.78)] 6) 死亡例: 治療群6人 / 非治療群35人、5年生存率: 99.6% / 98.1%、10年生存率: 98.8% / 95.6%、有意差あり ($P<0.001$)
不利益	28人(2.4%)は、血小板減少でIFN投与量の減少が必要となった 精神症状22人(1.8%)、眼性疾患9人(0.8%)、甲状腺機能障害5人(0.4%)、皮膚科疾患5人(0.4%)、虚弱・全身倦怠5人(0.4%)、感染(肝臓以外)4人(0.3%)、その他の副作用13人(1.1%)が、投与中止となった[合計63人(5.3%)]
コメント	1) IFN治療群で肝がん発症率が有意に低下、特にCRまたはIRで有意に低下 2) 年齢・性・線維化の因子を考慮しても、CRまたはIRで肝がん発症率が有意に低下 3) IFN治療により、肝がん発症率の低下が期待できる 4) ウイルス消失がみられる患者では、HCC発症を抑制する効果があると思われるが、応答がみられない患者では効果がないと思われる

論文	99
著者	Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S.
題名	Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis.
雑誌	J Epidemiol
巻(号): ページ	10(4): 234-240
発行年	2000
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)
対象数	923人(治療群224人、非治療群699人)
対象地域	大阪府
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男性70.1%、64歳以上5.8% 非治療群: 男性56.1%、64歳以上24.6%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	大阪府立成人病センター外来患者で1987年5月~1995年3月に慢性肝炎、肝硬変と診断された者。HCV抗体陽性、ただしHBs抗原陰性
評価指標	肝細胞がん(HCC)発症・死亡
評価指標の把握方法	3~6カ月毎の超音波検査とAFP測定。がん登録の台帳から検索 追跡期間: 治療群54.9カ月、非治療群70.4カ月 観察終了: HCC発症把握時・死亡時・1997年12月 のいずれか
結果	1) HCC発症は、治療群2.2%、非治療群9.5%であった($P=0.0015$) 2) 全死因死亡は、治療群4人(1.8%)、非治療群84人(12.0%)であった 3) HCCによる死亡は、治療群0人、非治療群34人であった 4) 5年間の累積HCC罹患率は、治療群2.2%(95%CI: 0-4.4)、非治療群9.5%(95%CI: 7.1-11.9)であり、有意差を認めた($P=0.0015$) 5) IFN治療により、HCC発症リスクは69%減少(HR: 0.31, 95%CI: 0.12-0.80) 6) HCCによる死亡について、非治療群と比較した治療群のリスク比は0.82(95%CI: 0.18-3.71)
コメント	1) 治療群、非治療群で、年齢・性別・ALT・血小板数に有意差あり 2) 治療群、非治療群の属性は異なる。選択バイアスは無視できない 3) 遺伝子型、線維化については情報収集できず、考慮していない 4) 追跡期間が短く、両群に差がある 5) IFN治療の詳細情報はなし

論文	100
著者	Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL; HALT-C Trial Investigators.
題名	Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	359(23): 2429-2441
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(治療)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a 90 μ g/週 3.5年間
対象数	1,050人(治療群517人、非治療群533人)
割付方法	中央管理でコンピュータによる割付。施設毎、肝硬変の有無により層別化
対象地域	アメリカ 10施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群(517人): 女性30.0%、平均年齢51.1 $\pm$ 7.3歳、割付前治療 no response 30.2% 非治療群(533人): 女性30.8%、平均年齢50.1 $\pm$ 7.0歳、割付前治療 no response 30.8% 両群に有意差があるのはHCV genotype(P=0.02) 治療群: 1=95.2%、2=1.2%、3=2.1%、4 or 6=1.6% 非治療群: 1=91.6%、2=2.8%、3=4.1%、4 or 6=1.5%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 割付前にPEG-IFN α -2a 180 μ g/週を投与。経口リバビリンを少なくとも24週投与。ただし、298人は他院で同様の治療をし、SVR(ウイルス学的著効)に至らなかった者をリクルートし、基準に合致した237人をあわせて割付対象とした 除外基準: ①C型肝炎以外の肝疾患 ②医学的に管理困難な状態 ③IFN治療の適応外
評価指標	死亡、肝がん・肝不全・肝硬変発症
評価指標の把握方法	3カ月毎の血液検査、12カ月毎の超音波検査、1.5・3.5年後の肝生検 リクルート時期: 2000~2004年 追跡期間: 1,400日
結果	1) 割付後1,400日時点の生存率は、治療群34.1%(95%CI: 29.8-38.5)、非治療群33.8%(95%CI: 29.4-38.1)であり、死亡リスク比は1.01(95%CI: 0.81-1.27)であった 2) 深刻な有害事象の発生率は、治療群38.6%、非治療群31.8%であり、有意差はなかった(P=0.07)
コメント	IFNによるC型肝炎治療の有効性に有意差を認めなかった研究

論文	101
著者	Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N.
題名	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	11(2):148-156
発行年	2004
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN)
対象数	治療群2,698人、非治療群256人
対象地域	日本・大阪大学を中心とした研究グループ)
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 男性1,738人、女性960人、平均年齢53歳 非治療群: 男性157人、女性99人、平均年齢54歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	C型慢性肝炎患者
評価指標	全死因死亡、肝疾患関連死亡
評価指標の把握方法	IFN治療群は3~6カ月毎の外来受診、非治療群は162カ月以上追跡できたのは5人のみ。 12カ月以内の脱落例は検討対象より除外 追跡期間: 治療群5.8年、非治療群8.0年
結果	1) 地域集団と比較した全死因のSMR(standardized mortality ratio: 標準化死亡比)は、治療群0.9(95%CI: 0.7-1.1)、非治療群2.7(95%CI: 2.0-3.0)であった 2) 肝疾患関連死亡のSMRは、治療群5.5(95%CI: 4.3-6.9)、非治療群22.2(95%CI: 16.0-30.0)であった
コメント	1) IFN治療は肝疾患関連死亡および総死亡を減少させる効果があると考えられる。しかし、検討対象の選択バイアスも考慮すべきである 2) 非治療群の追跡方法は定型化しているわけではない。追跡不能例は除外している

論文	102
著者	Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, Redaelli A, Chiesa A, Silini EM, Almasio PL, Maisonneuve P.
題名	Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study.
雑誌	Am J Gastroenterol
巻(号): ページ	104(5): 1147-1158
発行年	2009
研究デザイン	コホート研究
治療方法	インターフェロン(IFN) α (単独)。ただし、2003年以降、IFN α 療法失敗例はペグIFN+リバビリン併用療法を行った
対象数	352人(治療群194人、非治療群158人)
対象地域	イタリア(ミラノ地区)
対象集団の特性 (性・年齢など)	1989~1992年にリクルートしたミラノ地区3病院を受診した肝硬変患者 年齢中央値59歳(21-70歳) 食道静脈瘤51人(15.6%)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: HCV抗体陽性の肝硬変(肝硬変は臨床診断あるいは生検より診断) 除外基準: 71歳以上、Child-Pugh分類C、肝細胞がん(HCC)、ヘモクロマトーシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、HBVまたはHIV感染
評価指標	肝不全既往、Child-Pugh分類B、HCC罹患、死亡
評価指標の把握方法	6カ月毎の臨床および超音波検査 追跡期間(中央値): 14.4年(0.9-19.5年)
結果	1) 治療群(SVR: ウイルス学的著効)28人からのHCC発症は7人(25.0%)、肝関連死亡は4人(14.3%)。治療群(Non-SVR)166人からのHCC発症は49人(29.5%)、肝関連死亡は46人(27.7%)。非治療群158人からのHCC発症は53人(33.5%)、肝関連死亡は60人(38.0%)であった 2) 食道静脈瘤は肝関連死亡のリスク要因である(HR: 2.27, 95%CI: 1.41-3.66) 3) MELD(model for end-stage liver disease)スコア11以上の全死因死亡リスクは2.15(95%CI: 1.50-3.09)であった
コメント	1) 追跡不能例が20%程度ある 2) 非治療群、治療群(Non-SVR)を一括し、予後因子を検討している 3) MELD指標を用い、10以下のスコアで予後長期化を予測できる

論文	103
著者	Fartoux L, Degos F, Trépo C, Gorla O, Calès P, Tran A, Buffet C, Poynard T, Capron D, Raabe JJ, Roulot D, Naveau S, Grange JD, Poupon RE, Poupon R, Serfaty L.
題名	Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial.
雑誌	Clin Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	5(4): 502-507
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験(治療)
治療方法	C型肝硬変症例について、インターフェロン(IFN)投与群と非投与群の死亡および合併症の発症を比較する。PCR法にて、HCV-RNAを検査
対象数	102人: IFN α -2aを3,000,000単位、週3回、2年間投与群51人、非投与群51人
対象地域	フランス 10施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	両群ともに、男性23人、女性28人、平均年齢60.5歳 IFN投与群: 男性23人、女性28人、平均60.5歳(SD: 9.7、範囲: 35-75歳) 非投与群: 男性23人、女性28人、平均60.5歳(SD: 9.4、範囲: 31-75歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: フランスの10施設 (1)年齢18~75歳 (2)研究参加の承諾 (3)登録2年以内の組織学的診断による肝硬変の存在 (4)PCRによるHCV-RNA陽性 (5)腹水、黄疸、ビリルビン、肝性脳症、静脈瘤出血なし (6)硬化療法、食道静脈瘤の既往歴なし (7)超音波検査・AFPによる原発性肝細胞がん(HCC)徴候なし (8)HBs抗原なし (9)慢性肝炎なし (10)HIVなし (11)過剰な飲酒なし (12) 合併症に対する以下のリスク要因が1つ以上ある: 56歳以上、食道静脈瘤、血清ビリルビン値>17 μ mol/L(<51 μ mol/L)、プロトロンビン時間<80%、血清アルブミン値<35g/L、血小板数<130,000/mL、AFP>20ng/mL<50ng/mL 除外基準: 腹水、黄疸、脳症、静脈瘤出血の既往あり、静脈瘤治療の既往あり、肝がんあり、AFP>50ng/mL、HBV陽性、HIV陽性、アルコール>40g/日 リクルートの時期: IFN α -2a投与群も非投与群も3カ月毎に2年間フォロー(肝機能・AFPを検査)、超音波検査は6カ月毎、24カ月 追跡期間: 1999年1月~2002年10月
評価指標	SDS index (Zung Self-Rating Depression Scale) (正常 <50、軽度 50~59、中等度 60~69、重度 $\geq$ 70)
評価指標の把握方法	治療前・治療開始後3カ月・治療終了後3~6カ月
結果	1) 追跡2年間での合併症の発症率は24.5%で、HCC12人、HCCに無関係の非代償性肝障害13人。HCCの発症に有意差なし 2) 合併症なしの生存率は、IFN投与群で98%(12カ月)、72.3%(24カ月)、非投与群で90%(12カ月)、70.7%(24カ月)で、有意差なし(P=0.59) 3) 合併症発症までの中央値は、IFN投与群で17.1カ月、非投与群で13.6カ月で有意差なし(P=0.2) 4) IFN治療は、ハイリスクのC型肝硬変患者において、合併症の進展抑制に効果がみられなかった 5) IFN投与でHCV-RNAが陰性となったのは2人のみであった 6) 不利益: IFN投与群51人中、26人が合併症(9人)または副作用(17人)発生のため、IFN治療の中止または投与量の減少となった
コメント	1) C型肝硬変症例でIFN2年間投与群と非投与群の比較 2) 2年間の観察で、HCC、腹水などの合併症の発症について、投与群と非投与群で差はない。IFN投与でHCVが陰性化した例が少ないため、HCV陰性化と肝がんの発症抑制、それによる死亡については何ともいえない 3) 追跡期間が2年と短いため、HCCの発症に差がみられないと断定することは困難である。ただし、ウイルス消失がみられない者を含めてIFN α -2a治療の効果をみると、合併症の進展に差がみられないことから、IFN α -2a治療の効果は限定的であると思われる

論文	104
著者	Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H.
題名	Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.
雑誌	J Med Virol
巻(号): ページ	79(8): 1095-1102
発行年	2007
研究デザイン	症例対照研究
治療方法	インターフェロン(IFN)単独治療あるいはインターフェロン+リバビリン(IFN+RBV)
対象数	治療群120人、非治療群240人
対象地域	東京都・虎の門病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	治療群: 1991~2006年に肝生検によるC型慢性肝炎診断、肝硬変で長期IFN治療施行の60歳以上の患者 非治療群: 60歳以上、肝生検によるC型慢性肝炎診断、肝硬変でIFN治療なし。治療群と性・年齢・高度線維化を一致
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1991年4月~2006年3月までにIFN単独治療あるいはIFN+RBV治療を受けた4,250人の患者のうち、720人は以下の基準を満たした ①腹腔鏡と肝生検をIFN治療開始1年以内に受けた ②60歳以上 ③HCV-RNA陽性 ④ALTの平均値が6カ月以上正常上限の1.5倍を超えている ⑤ステロイドや免疫抑制薬、抗ウイルス治療を12カ月以内に受けていない ⑥HBs抗原陰性、抗核抗体陰性、抗ミトコンドリア抗体陰性 ⑦最初のIFN治療前の白血球数 $>2,500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>70,000/\text{mm}^3$ 、ビリルビン値 $<2.0 \text{ mg/mL}$ 、⑧超音波検査あるいはCT検査で肝細胞がん(HCC)結節の証拠がない 上記患者のうち、120人が3,000,000単位のIFN α 投与を週2~3回を平均2.47年受けた治療群はIFN投与初日、非治療群は漢方内服初日から追跡した
評価指標	SDS index (Zung Self-Rating Depression Scale) (正常 <50 、軽度 50~59、中等度 60~69、重度 ≥ 70)
評価指標の把握方法	治療前・治療開始後3カ月・治療終了後3~6カ月
結果	1) HCCはIFN治療群4人、IFN非治療群38人診断された 2) 5年/10年間の累積HCC発症率は、治療群ではそれぞれ5.9% / 13.7%、非治療群では17.1% / 32.8%であった 3) HCC発症は線維化進行、AFP $>10\text{ng/mL}$ 、IFN非治療で有意に多かった 4) IFN治療群の非治療群に対するHCC発症相対リスクは0.3。高度線維化例の軽度・中等度線維化例に対するHCC発症相対リスクは3.9
コメント	60歳以上の患者に対する長期IFN治療は、HCC発症を低減し得る

論文	105
著者	Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S.
題名	Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment.
雑誌	Dig Dis
巻(号): ページ	20(3-4): 284-288
発行年	2002
研究デザイン	ケースシリーズ
治療方法	インターフェロン(IFN)治療 (副作用)
対象数	132人
対象地域	ギリシャ・Hippokration Hospital
対象集団の特性 (性・年齢など)	C型慢性肝炎(HCV)群38人(男性26人、女性12人、平均年齢43歳) B型慢性肝炎(HBV)群36人(男性29人、女性7人、平均年齢51歳) コントロール群58人(男性24人、女性34人、平均年齢57歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	患者自己記入式質問票 (20問) 感情障害や精神障害の既往のない者 アルコール摂取量<10g/日
評価指標	SDS index (Zung Self-Rating Depression Scale) (正常 <50、軽度 50~59、中等度 60~69、重度 ≥70)
評価指標の把握方法	治療前・治療開始後3カ月・治療終了後3~6カ月
結果	1) 治療前においてはSDS indexはHCV患者群で中央値34.4 (範囲: 26.3-67.5)、HBV患者群で中央値40.0 (範囲: 27.5-61.3)、コントロール群で中央値35.6 (範囲: 27.5-61.3)で、HCV患者群よりHBV患者群で高かった(P=0.01) 2) 治療中、HBV患者、HCV患者ともにSDS indexは上昇したが、HBV患者よりHCV患者で上昇していた(P=0.001) 3) 治療前、有意差はないが、SDS indexは男性でやや高かった 4) 治療中、男女ともにSDS indexは上昇したが、女性は男性より上昇していた(P=0.008) 5) 治療後にウイルス性肝炎患者のSDS indexは治療前の値に戻っていた 6) 不利益: 治療中にSDS index ≥70の重症は、HBV患者2.8%、HCV患者21%、男性5.5%、女性31.6% 7) 治療中止の記載なし
コメント	1) IFN治療中の精神神経障害についての患者自己記入式質問票を用いた研究 2) 治療中にうつ症状がみられることがあるので注意が必要である

論文	106
著者	Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H.
題名	Interferon-induced sudden hearing loss.
雑誌	Audiology
巻(号): ページ	34(2): 98-102
発行年	1995
研究デザイン	1) ケースシリーズ(対象3人) 2) インターフェロン(IFN)治療患者の聴力を前向きに測定評価した研究(対象73人)
介入方法	2) IFN治療を受ける患者に対して、治療前・治療開始後・毎週聴力検査を実施
対象数	1) 3人 2) 73人
対象地域	長崎県・長崎大学医学部
対象集団の特性 (性・年齢など)	1) ①57歳男性 ②55歳男性 ③62歳女性 2) 聴力障害は32人(男性21人、女性11人)に発生、年齢: 25~63歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	1) C型慢性肝炎治療のためにIFN投与された3人 2) B型またはC型肝炎73人(脳腫瘍1人)
評価指標	2) IFN治療開始前に比べ、20dB以上の聴力低下、または耳鳴りの出現
評価指標の把握方法	2) 毎週、聴力検査を実施
結果	1) 3人のケースシリーズでは、C型慢性肝炎の治療のためにIFN β を投与された2人に急性の聴力低下が起きたが、IFN治療中止後に回復した。IFN α を投与された1人の聴力低下は、IFN治療中止後も継続した 2) ①73人を対象とした前向き研究では、聴力障害は32人(43.8%)[IFN β 群: 17人/35人(48.6%)、IFN α 群: 15人/38人(39.5%)]にみられた。耳鳴り17人(23.2%)、感音声難聴27人(36.9%) ②聴力障害の出現に至る平均累積投与量は、IFN α 176.9MU、IFN β 168.5MUであった ③聴力障害の多くは、IFN治療後半に頻繁に発生し、IFN治療中断から7~14日後に回復していた ④不利益: 聴力障害は43.8%と高頻度で発生する
コメント	長期間のIFN治療を行う際、聴力低下の頻度は高くないが、回復しないケースもあり、注意する必要がある

論文	107
著者	Del Monte P, Bernasconi D, De Conca V, Randazzo M, Meozzi M, Badaracco B, Mesiti S, Marugo M.
題名	Endocrine evaluation in patients treated with interferon-alpha for chronic hepatitis C.
雑誌	Horm Res
巻(号): ページ	44(3): 105-109
発行年	1995
研究デザイン	ケースシリーズ
治療方法	インターフェロン(IFN)治療 IFN治療前・治療開始後3カ月・6カ月に各種血清ホルモン濃度を測定
対象数	31人 C型慢性肝炎に対して、遺伝子組み換え型IFNα治療を受けた人
対象地域	イタリア(ジェノバ)
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性18人(24~48歳)、女性13人(26~60歳) C型肝炎IFN治療患者
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	除外基準: 各種自己抗体陽性、抗核抗体・抗平滑筋抗体などが陰性
評価指標	IFN治療開始前・開始後3カ月・6カ月時点の各種血清ホルモン濃度
評価指標の把握方法	血清ホルモン濃度測定
結果	1) フリーT4値は正常範囲内であるが、IFN治療前に比べて、治療開始後3カ月・6カ月では有意に低下していた($P<0.05$) 2) より小さな減少がフリーT3値で観察された 3) TSH値は変化しなかったが、TRH刺激に対する分泌反応が6カ月後に亢進していた 4) サイログロブリンとカルシトニン正常であったが、抗サイログロブリンと抗シレオペルオキシダーゼ抗体が4人で観察された 5) 他の脳下垂体関係のホルモン、副腎ホルモンと性ホルモン濃度には変化はなかった 6) IGF-I濃度は治療中上昇し、IGF-IとALTレベルは逆に相関していた
コメント	IFN治療が甲状腺機能に影響を与える可能性がある

論文	108
著者	Ho SB, Nguyen H, Tetrack LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E.
題名	Influence of psychiatric diagnoses on interferon- α treatment for chronic hepatitis C in a veteran population.
雑誌	Am J Gastroenterol
巻(号): ページ	96(1): 157-164
発行年	2001
研究デザイン	非無作為化比較対照試験
治療方法	インターフェロン(IFN) α 治療を12カ月間施行(後半6カ月間は漸次減量)
対象数	33人
対象地域	アメリカ・ミネソタ州軍病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	退役軍人、通院者 男性32人、女性1人
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	C型肝炎患者
評価指標	副作用重症度を層化した上でのイベント出現率の比較
評価指標の把握方法	比率検定(カイ二乗検定)
結果	何らかの精神疾患に罹患しているC型肝炎患者にIFN治療を施行した場合(68% > 29%)、重い精神症状の出現頻度が総じて高くなる(P=0.024)ため、より慎重なフォローが必要である
コメント	1) ベースラインでの特性比較を行っているものの、比較対照群の設定根拠にかかる記述が不十分である 2) サンプル数が少ないために、データを集約した際、情報が低次元化する(例: 層化やサブ解析に耐えられるデータ数に満たない) また、単変量解析であり、潜在的な交絡や相互作用の影響が不明である 以上からエビデンスレベルは低い 3) メタ解析の一部に供することは可能 4) 退役軍人という特殊性もあり、一般的な精神疾患患者に当てはまるか外的妥当性にかかる問題点もある

論文	109
著者	Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, Soler A, Ardevol M, García F, Galeras JA, Planas R, Solà R.
題名	De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	27(3): 257-265
発行年	2008
研究デザイン	コホート研究
治療方法	DSM-IV Axis I disordersのための構造化臨床面接(SCID-I)、Patient Health Questionnaire (PHQ)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いて面接。その後にインターフェロン(IFN)治療開始
対象数	176人 ベースライン評価で、うつ病・不安障害がある30人を除外すると146人
対象地域	スペイン(バルセロナ)
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性119人、女性57人 平均年齢45歳(SD: 1歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	C型肝炎の一連の患者で治療開始から24週 適応基準: 2004年1月~2005年9月に、スペイン・バルセロナの2つのacute-care teaching hospitalの肝臓部門を受診し、ペグIFN α -2a(毎週180 μ g皮下注)とリバビリン(毎日800~1,200mg経口)併用でC型慢性肝炎を治療(HCV遺伝子型により24週または48週) 治療開始後4・12・24週にPHQ、HADSを完成 除外基準: 言葉や認知が困難、他の肝臓疾患の存在、HBVまたはHIVの重感染、超音波またはAFP検査で原発性肝細胞がんを確認、自己免疫異常、好中球数減少、血小板数減少がある者 ベースライン評価で主要な精神異常の存在がみられた者 6カ月以内の薬物乱用がある者
評価指標	アドヒアランス率(治療遵守率)、うつ病・不安障害の発現
評価指標の把握方法	IFN治療開始前のインタビュー調査(DSM-IV 第1軸)、IFN治療開始後4週・12週・24週のアンケート調査(PHQ、HADS-D)
結果	1) うつ病、不安障害は53人/146人(36%)にみられた 2) ベースラインでうつ病スコアが高い27.8倍(95%CI: 2.82-333倍)、小学校卒3.1倍 (1.40-7.03倍)、移民 3.2倍 (1.12-9.47倍)が、ペグIFN+リバビリン併用療法中の精神障害発現の危険因子であった 3) アドヒアランスが良い患者の割合は、うつ病・不安障害がある者79%、ない者90%で有意差があった(P=0.04) 4) 不利益: うつ病、不安障害の発現が高頻度でみられる(36%)
コメント	1) うつ病・不安障害の発現が高頻度で起きる、治療のアドヒアランスと関係するという結論は受け入れ可能である 2) IFNの副作用である抑うつに関する論文

論文	110
著者	Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP.
題名	A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	32(3): 647-653
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	72人
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性35人、女性37人 平均年齢39.8歳(範囲: 20-68歳) 平均体重65.6kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 23% (11人/48人)
コメント	1) インフルエンザ様症状や無力症は、投与量にかかわらず一定の頻度であった 2) 安全性は、PEG-IFN単独でも、RBV併用でも、ほぼ同等と結論づけている

論文	111
著者	Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK.
題名	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.
雑誌	Lancet
巻(号): ページ	358(9286): 958-965
発行年	2001
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	1,530人 [Higher-dose PEG-IFN+RBV(High PEG群) 511人、Lower-dose PEG-IFN+RBV(Low PEG群) 514人、IFN+RBV(IFN群) 505人]
対象地域	北米、南米、カナダ、ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: High PEG群 321人/190人、Low PEG群 346人/168人、IFN群 336人/169人 平均年齢: High PEG群43歳、Low PEG群44歳、IFN群43歳 平均体重: High PEG群82kg、Low PEG群83kg、IFN群82kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 最も有効な治療法は、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週+RBVである 2) 死亡0人 3) 重篤な有害事象0人 4) SVR: High PEG群54%(274人/511人)、Low PEG群47%(244人/514人)、IFN群47%(235人/505人)
コメント	1) 有害事象の発生は、治療法間で差はなかった 2) 有害事象はインフルエンザ様症状が最も多く、高容量のPEGグループで高かった

論文	112
著者	Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J.
題名	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	347(13): 975-982
発行年	2002
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	1,121人[PEG-IFN α -2a+RBV(PEG+RBV群)453人、IFN α -2b+RBV(IFN+RBV群)444人、PEG-IFN α -2a+プラセボ(PEG+偽薬群)224人]
対象地域	北米、南米、ヨーロッパ、オーストラリア 81施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG+RBV群 324人/129人、IFN+RBV群 325人/119人、PEG+偽薬群 151人/73人 平均年齢: PEG+RBV群42.8歳、IFN+RBV群42.3歳、PEG+偽薬群42.4歳 平均体重: PEG+RBV群79.8kg、IFN+RBV群78.4kg、PEG+偽薬群79.1kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 適応基準: 成人でIFN治療を受けたことがなく、HCV-RNA2,000copies/ μ L以上、ALT値が研究開始6カ月以内に正常値を超え、慢性肝炎の病理診断がなされているが、肝硬変や線維化の所見を示す者が144人(13%)含まれていた 除外基準: 好中球数減少、血小板数減少、貧血、HIV感染、非代償性肝疾患、正常値上限1.5倍以上の血清クレアチニン値、コントロール不良の精神疾患、研究開始前1年以内のアルコールあるいは薬物依存、他の重篤な疾患 リクルートの時期: 1999年2月~2001年4月 追跡期間: 研究終了後24週まで
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム。ラボラトリー検査と有害事象の評価は、1・2・4・6・8週、その後治療中は毎月、その後52・60・72週に行われた
結果	1) 死亡2人(溺水1人、肝臓がん1人)、重篤な有害事象0人、SVR 56.3% (255人/453人) 2) 2型あるいは3型のHCV感染者において、PEG+RBV群は、IFN+RBV群に比べてSVRを得た者の割合が高かった(76% vs. 61%, $P=0.005$)。1型HCV感染者でHCV-RNA量の初期値が高い場合(2,000,000copies/mL以上)、SVRを得た割合はPEG+RBV群41%、IFN+RBV群33%、PEG+偽薬群13%であった。肝硬変に至っていた群では、SVRを得た者の割合はPEG+RBV群43%、IFN+RBV群33%であった。PEG+RBV群において、多変量解析では1型以外の遺伝子型(オッズ比3.25, 95%CI: 2.09-5.12)、40歳以下(オッズ比2.60, 95%CI: 1.72-3.95)、体重75kg以下(オッズ比1.91, 95%CI: 1.27-2.89)がSVRを得る要因であった。ウイルス学的反応(VR)(HCV-RNA初期値から2log以上の減少あるいは、HCV-RNAが検出されない)が、PEG+RBV群のうち、86%で12週までに得られた。早期VRが得られないことは、12週までの早期治療中止や薬剤量変更とは関係がなかった。12週までにHCV-RNAが検出されなくなった者は、HCV-RNA量2log以上減少した者に比べて、SVRを得やすかった。対照的に、早期VRが得られなかった者では、61人がSVRを得られなかった 3) 不利益: 有害事象のために治療中止になった者の割合は、PEG+RBV群(検査値異常3%/その他の有害事象7%)、PEG+偽薬群(1%/6%)、IFN+RBV群(1%/10%)で同様であった。治療中止に至った最も多い理由は精神疾患(主にうつに関係する事象)であった。PEG+RBV群のうち、早期VRが得られた群では、薬剤量減少(80%未満)群と、薬剤量を維持できた群でSVRを得た者の割合は差がなかった(67% vs. 75%)。対照的に、早期VRが得られず治療中止に至った者では、SVRを得る割合は低かった(12%)。ヘモグロビン値(中央値)は3群いずれにおいても、1~8週で低下したが、治療終了後には初期値に戻った。最大低下値はPEG+偽薬群(2.2g/dL)に比べて、PEG+RBV群(3.7g/dL)とIFN+RBV群(3.6g/dL)で大きかった。PEG+RBV群1人、IFN+RBV群1人が、好中球数減少($<500/\text{mm}^3$)で治療を中止した。血小板数は、IFN+RBV群では低下しなかったが、PEG-IFNを使った2群では治療開始後8週間は減少を続けた。治療終了後4週以内に、血小板数(中央値)は初期値に戻った。PEG+偽薬群1人、IFN+RBV群1人で重篤な出血が起きた。PEG+RBV群4人、PEG+偽薬群1人が、血小板数減少で治療を中止した。有害事象はIFN+RBV群において多かった。PEG+RBV群、PEG+偽薬群ではIFN+RBV群に比べて、うつとなる者の割合が小さかった(22% vs. 20% vs. 30%)
コメント	製薬会社からのグラントが出ているが、結果の公表について著者らは制限を受けていないと述べている

論文	113
著者	Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernández C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, Pérez-Gómez R, Cabrera-Valdespino A.
題名	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial.
雑誌	Ann Hepatol
巻(号): ページ	2(3): 135-139
発行年	2003
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	32人[PEG-IFN α -2a+RBV(PEG+RBV群)14人、IFN α -2b+RBV(IFN+RBV群)12人、PEG-IFN α -2a+プラセボ(PEG+プラセボ群)6人]
対象地域	南米
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG+RBV群 6人/8人、IFN+RBV群 5人/7人、PEG+プラセボ群 2人/4人 平均年齢: PEG+RBV群46歳、IFN+RBV群45歳、PEG+プラセボ群45歳 平均体重: PEG+RBV群75kg、IFN+RBV群68kg、PEG+プラセボ群81kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 1999年2月~2001年4月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: PEG+RBV群50%(7人/14人)、IFN+RBV群33.3%(4人/12人)、PEG+プラセボ群0%(0人/6人)
コメント	1) 有害事象については治療間で差はない 2) 重篤な有害事象はなかったが、自殺念慮のあるうつのため、IFN+RBV群のうち1人が治療中止となった

論文	114
著者	Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamed A, Alashgar H, Al-Ahdal MN, Mayet I, Khan MQ, Kessie G.
題名	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4.
雑誌	Liver Int
巻(号): ページ	24(6): 568-574
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	96人[PEG-IFN α -2b+RBV48人、IFN α -2b+RBV48人]
対象地域	サウジアラビア
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN α -2b+RBV 22人/26人、IFN α -2b+RBV 32人/16人 平均年齢: PEG-IFN α -2b+RBV48.4歳、IFN α -2b+RBV45.2歳 BMI: PEG-IFN α -2b+RBV28.7、IFN α -2b+RBV28.4
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(4型)患者 リクルートの時期: 2001年6~10月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 43.8% (21人/48人)
コメント	重度の頭痛で治療中止が1人(入院加療の有無については不明)

論文	115
著者	Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebucci C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G.
題名	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	41(3): 474-481
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	311人[①PEG-IFN α -2b+RBV163人、②IFN α -2b+RBV148人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性: PEG-IFN α -2b+RBV101人(62%)、IFN α -2b+RBV93人(62%) 平均年齢: PEG-IFN α -2b+RBV49.91歳、IFN α -2b+RBV49.51歳 平均体重: PEG-IFN α -2b+RBV69.41kg、IFN α -2b+RBV71.56kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2000年1~6月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVRは有意差あり(P=0.030)。①41.1%(67人/163人)、②29.7%(44人/148人)
コメント	1) 最初の24週間で治療が中止となったのは77人(24.8%)であった 2) 重篤な有害事象は、PEG-IFNよりも標準的なIFNが多かった(22% vs. 11%) 3) 投与量減量の最大の理由は貧血で、両群で差はなかった

論文	116
著者	Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group.
題名	Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose.
雑誌	Ann Intern Med
巻(号): ページ	140(5): 346-355
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a 180 μ g/週、24週あるいは48週、リバビリン(RBV)低用量(800mg/日)と通常量(1,000あるいは1,200mg/日)投与群に分けて著効率を比較する
対象数	1,311人
対象地域	ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、台湾: 99施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性838人、平均年齢42.3歳、平均体重77.3kg HCV-RNA2,000copies/mL以上、ALT確認、代償性肝疾患、肝生検で慢性肝炎の診断 前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前向きケースリポートフォーム 除外基準: A型あるいはB型活動性肝炎、HIV感染、好中球数1,500/ μ L未満、血小板数90,000/ μ L未満、ヘモグロビン値 男性130g/L未満・女性120g/L未満、クレアチニンが正常値の1.5倍超、食道静脈瘤による出血既往、非代償性肝疾患、臓器移植、重篤な発作性疾患、精神疾患、心臓疾患、肺疾患、腎臓疾患、免疫不全、がん罹患、アルコール依存、薬物中毒、妊娠中、避妊できない者 リクルートの時期: 1999年11月~2002年1月 追跡期間: ウイルス陰性化、12~24週
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	血液検査
結果	1) 死亡4人(治療関連2人)、重篤な有害事象103人、SVR 56%(720人/1,284人) 2) HCV遺伝子型1の治療には、PEG-IFN α -2a+RBV通常量を48週投与で有効 3) HCV遺伝子型2または3の治療には、PEG-IFN α -2a+RBV低用量を24週投与で有効 4) 48週投与は24週投与に比し、SVR率が高い(P=0.002) 5) RBV通常量投与は低用量投与に比し、SVR率が高い(P=0.01) 6) 不利益: PEG-IFN α -2a投与による既知の副作用
コメント	治療関連死: 自殺、敗血症 治療非関連死: 麻薬過剰摂取、薬物およびアルコール中毒

論文	117
著者	Hasan F, Al-Khaldi J, Asker H, Al-Ajmi M, Owayed S, Varghese R, Siddique I, Al-Nakib B.
題名	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin.
雑誌	Antivir Ther
巻(号): ページ	9(4): 499-503
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	63人[①PEG-IFN α -2b+RBV21人、②PEG-IFN α -2b+RBV+AMA42人]
対象地域	クウェート
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性: PEG-IFN α -2b+RBV16人(76%)、PEG-IFN α -2b+RBV+AMA34人(80%) 平均年齢: PEG-IFN α -2b+RBV43歳、PEG-IFN α -2b+RBV+AMA42歳 平均体重: 不明
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: ①4.8%(1人/21人)、②7%(3人/42人)
コメント	1) 有害事象の発生に治療間の差はない 2) 両群とも最も多い有害事象は、インフルエンザ様症状で80%以上にみられる 3) うつ症状は、AMAを追加した場合にやや多いが、重度の症状があったのはAMA追加なしの群だった

論文	118
著者	Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group.
題名	Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	126(4): 1015-1023; discussion 947
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a(180 μ g/日)、リバビリン(RBV)(体重75kg未満は1,000mg/日、75kg以上は1,200mg/日) 20週でHCV-RNAが検出されなければ合計48週治療を行い、更に24週追跡。16人は以前の治療でRBV忍容性がなかったため低用量から開始した。好中球数減少と血小板数減少に応じて段階的にインターフェロン(IFN)を180から、135・90・45 μ g/週に減量し、RBVは貧血があれば600mg/日に減量した。20週でHCV-RNAが検出されれば、HALT-C研究(以下に説明)の維持期に組み込まれ、IFN α -2a単独治療をそのまま3.5年続けるか、90 μ g/日に減量して3.5年続けるか、IFNもRBVも中止して経過観察するかのいずれかに、無作為に割り付けられた
対象数	604人が参加し、35人が治療開始20週時点でHCV-RNAが検出されなかった
対象地域	北米
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性438人、平均年齢49.9歳、平均体重89.2kg Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C)研究は、進行した肝線維化または肝硬変患者で、これまでの治療への不応答者を対象に、長期間のIFN維持療法の効果を評価
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 合衆国内10施設での研究。HCV抗体とHCV-RNAが検出され、研究参加前1年以内に肝生検が施行され、Ishakスコアで3-6の線維性架橋形成または肝硬変が存在。直近にIFN治療を受けて不応。治療不応は、治療終了後4週以内と少なくとも12週の時点でHCV-RNAが検出されることと定義 除外基準: 他の肝疾患が併存。脂肪肝の場合は、肝生検で重度と判断された場合。原発性ヘモクロマトーシスがなく、肝生検で鉄沈着3+を超える場合には、瀉血後に2+未満にならない場合。 Child-Turcotte Pughスコアで6を超える、または食道静脈瘤からの出血や腹水、肝性脳症の既往。HIV抗体陽性、薬物注射、過剰飲酒、コントロール不良の精神疾患、妊娠、臓器移植の病歴。血清クレアチニンが基準値の1.5倍を超える場合、好中球数<1,000/ μ L、血小板数<50,000/ μ L、ヘモグロビン値<10g/dL リクルートの時期: HALT-C研究の導入期、2001年8~12月 追跡期間: 治療終了後24週まで
評価指標	治療開始後20週でHCV-RNAが検出されないことをウイルス学的反応(VR)とした。早期ウイルス学的反応(EVR)は、治療開始後12週で2log以上のHCV-RNA減少または消失と定義。治療終了後ウイルス学的反応(EOT)は、治療開始後48週でHCV-RNAが検出されないことと定義。ウイルス学的著効(SVR)は血清HCV-RNAが72週(治療終了後24週)で検出されないこととした
評価指標の把握方法	ウイルス学的反応および有害事象の頻度
結果	1) 死亡0人、重篤な有害事象0人、SVR 18%(109人/604人) 2) 治療開始後20週以前に5.6%の参加者が治療中止、20週時点で60%の参加者でHCV-RNA検出、維持治療期に組み込まれる適応とされ、残りの210人(35%)は20週でウイルスが検出されず、治療が続けられた。そのうち18人で残りの24週中にHCV-RNAが検出されるようになった 残りの192人(32%)がEOTを達成。IFNとRBV治療中断後にVRは78人(41%)に生じた。5人が72週より前に研究から脱落したので、SVRは109人(18%)で達成された。SVR達成要因として、以前のIFN単独治療、遺伝子型2・3の感染、AST/ALT比が小さい、肝硬変がないこと。RBVを治療開始20週以内に、開始量の80%以上から60%量に減量しなければいけない場合には、SVR達成割合は21%から11%に減少した(P<0.05)。対照的に、HCV-RNAが既に検出できなくなっている場合には、治療開始20週以降にIFNやRBVを減量しても、SVR達成割合には有意な影響はなかった 3) 不利益: 16人は治療当初より薬剤が減量しており、残りの573人のうちIFN減量84人(15%)、RBV減量103人(18%)。両薬剤の減量122人(21%)。RBVのみ中止7%、IFNのみ中止0.3%、両者を中止3%。薬剤減量の最も多い原因は血液学的異常、神経精神症状、疲労感、インフルエンザ様症状、非特異的であった
コメント	治療中は毎月、有害事象の有無を評価。血清肝生化学値検査、CBC、血清HCV-RNA検査を実施

論文	119
著者	Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group.
題名	Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	127(6): 1724-1732
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a 180 μ g/週とリバビリン(RBV) 800mg/日を24週(212人: A群)、同様の治療を48週(210人: B群)、あるいは無治療(69人)に3:3:1の割合で、地域とウイルス型(1型と非1型)で層別した無作為割付のオープンラベル試験。臨床的に重大な有害事象が起きた場合には、PEG-IFNは135・90・45 μ g/週に、RBVは600mg/日に減量された。RBVはヘモグロビン(Hb)値が10g/dL未満になると減量された。安定した心疾患の場合には、いずれの4週間の期間でもHb値が2g/dL以上低下すると減量された。Hb値が8.5g/dL未満になるか、安定した心疾患患者の場合には減量したにもかかわらず12g/dL未満であれば、RBVは中止された。その場合でも、PEG-IFNの治療は継続された
対象数	491人
対象地域	オーストラリア、ヨーロッパ、ニュージーランド、北米、南米: 70センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性198人、平均年齢43.4歳、平均体重73.4kg 18%の参加者はスコア2の線維化、9.5%はスコア3-4の線維化を示しており、線維化スコアの平均は1.4であった
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が正常なC型慢性肝炎患者 適応基準: 18歳以上のHCV抗体陽性者でHCV-RNAが検出され、肝生検でC型慢性肝炎と診断されるが、ALT値が正常を続ける者(3回以上、4週間以上の間隔、1回は42日間のスクリーニング期間中、2回以上はスクリーニング前6~18カ月)。ALT値は地域の検査機関で測定されるが、30IU/Lに対する各測定機関の正常上限値の比を、実際の測定値に乗じて「研究測定値」とし、この論文ではその値をALT値として記録する 肝生検は研究開始前36カ月以内に行われ、Ishak組織学的活動性指数スコアを用いて評価された 除外基準: 肝生検で肝疾患の組織学的所見がない、肝硬変に移行している場合や肝硬変、食道静脈瘤からの出血の既往、他の非代償性肝疾患、好中球数減少(1,500/mm ³ 未満)、血小板数減少(90,000/mm ³ 未満)、貧血(Hb値: 女性12g/dL未満、男性13g/dL未満)、貧血で重症化する疾患、HIV感染、HBVまたはHAV感染、血清クレアチニン値が正常上限1.5倍を超える、臓器移植を受けた、重症心疾患、重症神経疾患(特にうつ)の既往、1年以内の過剰飲酒を含む薬物乱用、研究参加不能なその他の全身性疾患、妊娠中あるいは授乳中の女性、生殖能力のある者は治療終了後6カ月間、2種類の効果的避妊法をとることを要求された リクルートの時期: 2000年8月~2003年4月 追跡期間: 治療期間中と治療終了後あわせて72週
評価指標	A群・B群では治療終了後24週での定性的検査陰性であるSVR(ウイルス学的著効)。追跡されなかった参加者はSVRに達していないとみなされた
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム HCV-RNAは、A群・B群では4・12・24週、更にB群では36・48週、治療終了後12・24週でPCR法により定性的に検査された。無治療群では4・12・24・36・48・60・72週で検査された。定性的検査で陽性であれば、HCV-RNAは定量的に検査された
結果	1) 死亡1人(治療関連死0人)、重篤な有害事象13人、SVR 40.8%(172人/422人) 2) SVRは24週・48週治療群でそれぞれ30%・52%達成された(相対危険度1.7, 95%CI: 1.4-2.2, P<0.001)。無治療群ではHCVは消えなかった。遺伝子型1型に感染している場合のSVRは48週治療で40%、24週治療で13%(相対危険度3.1, 95%CI: 1.9-4.9, P<0.001)であった。一方、2型あるいは3型に感染している場合には、治療期間の長さによってSVR達成割合に有意差はなかった。遺伝子型4型に感染している場合のSVR達成割合は、1型に感染している場合と同様であった(24週治療群13%、48週治療群56%)。1型または4型では、治療前のウイルス量がSVR達成割合に影響した(1型では24週でウイルス量が少ない場合16%・多い場合9%、48週でそれぞれ47%・27%、4型では24週でそれぞれ17%・0%、48週で67%・33%)。しかし、2型または3型では、24週でも48週でも関係がなかった 3) 不利益: 無治療群の77%が有害事象を訴え、疲労感と喘息が最も多かった。24週治療群の方が48週治療群に比べて、薬剤減量や治療中止に至る有害事象が少なかった(24週治療群7%、48週治療群18%)。重症のうつは24週治療群2%、48週治療群3%であった。それぞれ1人、7人がうつ関連事象で治療を中止し、無治療群でのうつは6%であった。一過性のALT値上昇(30~59IU/L・60~149IU/L・150IU/L以上)が24週治療群でそれぞれ40%・14%・2%、48週治療群で38%・11%・1%、無治療群で45%・6%・1%に起きた
コメント	1) 主任研究者はデータにアクセスでき、結果の解釈も自由であり、公表に制限はなかった。しかし、製薬会社が資金を出しているだけでなく、データ解析にも責任を負っている点は問題であると思われる 2) 死亡例の詳細な記載なし。69人はプラセボ(偽薬)群

論文	120
著者	Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H.
題名	Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety.
雑誌	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	50(4): 719-726
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	123人[①PEG-IFN α -2a+RBV32人、②PEG-IFN α -2a+ミコフェノール酸モフェチル(MMF)29人、③PEG-IFN α -2a+アマンタジン(AMA)31人、④PEG-IFN α -2a+AMA+RBV31人]
対象地域	北米
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN α -2a+RBV 24人/8人、PEG-IFN α -2a+MMF 20人/9人、PEG-IFN α -2a+AMA 19人/12人、PEG-IFN α -2a+AMA+RBV 20人/11人 平均年齢: PEG-IFN α -2a+RBV48歳、PEG-IFN α -2a+MMF48歳、PEG-IFN α -2a+AMA46歳、PEG-IFN α -2a+AMA+RBV46歳 平均体重: 不明
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象: ①13%(4人)、②14%(5人)、③16%(5人)、④19%(6人) 3) SVR: ①37.5%、②17%、③10%、④45%
コメント	1) 有害事象の発生は4群で異なる(7~19%) 2) 倦怠感(48~69%)、頭痛(47~61%)、不眠(35~74%)、嘔気(19~52%)、筋痛(32~41%)が一般的であった 3) 重篤な有害事象19人のうち、4人はうつ症状であった

論文	121
著者	Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Bräu N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR.
題名	A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C.
雑誌	Am J Gastroenterol
巻(号): ページ	100(11): 2453-2462
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PFG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 (A群)PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週+RBV800mg/日、(B群)PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg/週+RBV1,000~1,200mg/日に分けて再治療に対する著効率を比較する
対象数	321人
対象地域	アメリカ(ニューヨーク) 19施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性239人、女性82人 平均年齢49.5歳 $\pm$ 7.4歳 肝生検で慢性肝炎像
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 除外基準: HBs抗原陽性、抗核抗体価160以上、抗平滑筋抗体価160以上、ヘモクロマトーシス、 α 1アンチトリプシン抗体異常、自己免疫性疾患罹患 リクルートの時期: 2000年2月~2001年3月 追跡期間: 治療終了後24週間
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人、重篤な有害事象31人、SVR 15.6%(50人/321人) 2) A群とB群で著効率に有意差はなかった 3) 前回治療時に、HCV-RNA量が低値になった群は、高値のままであった群に比し、著効率が高かった(P=0.002) 4) 遺伝子型1群は他群に比し、著効率が低かった(P=0.01) 5) アフリカ系米国人は白人に比し、著効率が低かった(P=0.01) 6) 再燃群への投与は治療無効群に比し、著効率が高かった 7) 不利益: 倦怠感、頭痛、悪寒、嘔気、発熱、ヘモグロビン値低下
コメント	1) A群、B群の重篤な有害事象の頻度はほぼ同じであった(8% vs. 11%, P=0.45) 2) 有害事象の発生は、治療期間24週以内が大半を占めている

論文	122
著者	Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, Saleh WA, Ismail A, Aziz AA, Madwar MA.
題名	Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response.
雑誌	Gut
巻(号): ページ	54(6): 858-866
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	287人[(A)PEG-IFN α -2b+RBV24週 95人、(B)PEG-IFN α -2b+RBV36週 96人、(C)PEG-IFN α -2b+RBV48週 96人]
対象地域	中東アジア、アフリカ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: (A)24週 49人/46人、(B)36週 51人/45人、(C)48週 50人/46人 平均年齢: (A)24週 41.6歳、(B)36週 43.9歳、(C)48週 41.2歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者 リクルートの時期: 2002年1月~2004年5月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象8人 3) SVR: 54.7% (157人/287人)。24週 29%、36週 66%、48週 69%
コメント	1) 有害事象の発生は3群でほぼ同じ程度であった。重篤な有害事象は48週群で最も多かった 2) 治療中止の主たる理由は、血液検査異常、精神疾患(うつ)、甲状腺機能低下で、血液検査異常が最も多かった 3) 頻度の高い有害事象は倦怠感、インフルエンザ様症状、頭痛、筋痛であった

論文	123
著者	Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, Chang WY, Chang TT, Hsieh TY, Liu CJ, Chen DS.
題名	Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	12(3): 283-291
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	153人[PEG-IFN α -2b+RBV76人、IFN α -2b+RBV77人]
対象地域	台湾
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN α -2b+RBV 53人/23人、IFN α -2b+RBV 52人/25人 平均年齢: PEG-IFN α -2b+RBV44.6歳、IFN α -2b+RBV44.2歳 平均体重: PEG-IFN α -2b+RBV67.8kg、IFN α -2b+RBV66.2kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年8月~2002年12月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡1人(治療関連0人) 2) 重篤な有害事象5人 3) SVR 67.1% (51人/76人)
コメント	死亡: 交通事故

論文	124
著者	Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tamé MR, Montagnani M, Muratori R, Giovanelli S, Feletti V, Bacchi Reggiani ML, Roda E, Mazzella G.
題名	Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	12(5): 536-542
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	65人[(group A)週1回投与22人、(group B)週2回投与43人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: (group A)週1回投与12人/10人、(group B)週2回投与23人/20人 平均年齢: (group A)週1回投与48.7歳、(group B)週2回投与49.6歳 平均体重: 不明
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療歴の有無は混在し、ALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年11月~2002年4月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: 52.3% (34人/65人)。group B 72% vs. group A 25% (P=0.024)
コメント	1) 治療期間が統一されていない 2) 治療中止は、group A 32%(7人/22人)、group B 19%(8人/43人)であった(有意差なし) 3) 頻度が高い有害事象は、両群ともインフルエンザ様症状。次いで、倦怠感、抑うつであった

論文	125
著者	Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A.
題名	Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	352(25): 2609-2617
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	283人[standard-duration(標準期間)群(PEG-IFN α -2b+RBV 24週)70人、variable-duration(不定期間)群(PEG-IFN α -2b+RBV 12または24週)213人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性(割合): standard-duration群39人(56%)、variable-duration群119人(56%) 平均年齢: standard-duration群49.7歳、variable-duration群46.6歳 平均体重: standard-duration群69.5kg、variable-duration群69.4kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2・3型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2002年6月~2004年1月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 76.7% (217人/283人)
コメント	1) 24週に比べて、12週の方が有害事象や離脱の頻度が高かった 2) ヘモグロビンの低下は、12週群4%(6人)、24週群9%(14人)にみられた 3) 他の有害事象の詳細な内容の記載はない

論文	126
著者	von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S.
題名	Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	129(2): 522-527
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 PEG-IFN α -2a (180 μ g/週)とRBV 800~1,200 mg/日(体重65kg以下は800mg、65~85kgは1,000mg、85kgを超えると1,200mg)を4週投与し、その時点でHCV-RNAが600IU/mL未満(rapid virological response: RVR)であれば、8週時点で無作為に全体で16週治療群(A群)、または24週治療群(B群)に割り当てられた。RVRが得られなかった場合には全体で24週治療群に割り当てられた(C群)
対象数	153人 [A群71人、B群71人、C群11人]
対象地域	ドイツ・6つの3次医療機関
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: A群52人/19人、B群41人/30人、C群4人/7人 平均年齢: A群38歳、B群39歳、C群42歳 平均体重: A群75.3kg、B群74.6kg、C群80.1kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎(2型または3型)・肝硬変患者 適応基準: 18歳以上で、代償性のC型慢性肝炎(遺伝子型2型または3型)で、これまでにインターフェロン(IFN) α あるいはRBVによる治療を受けたことがない。HCV-RNAは600IU/mLを超え、スクリーニング前18カ月以内に肝生検を受けている。スクリーニング時あるいは治験開始時にALT値が上昇している。好中球数1,500/ μ L以上、血小板数90,000/ μ L以上。治験開始時にヘモグロビン値は女性12g/dL以上、男性13g/dL以上 除外基準: 他の肝疾患、HIV感染、HBV感染、臨床的に意味のある血液・肝臓・代謝性・腎臓・リウマチ性・神経・精神疾患。臨床的に意味のある心臓疾患、心血管系異常、臓器移植、全身性感染症。臨床的に意味のある出血性疾患、悪性新生物、免疫抑制薬使用中、1年以内のアルコール過剰摂取や薬物乱用。妊娠中、授乳中、妊婦の男性パートナー リクルートの時期: 2002年2月~2004年3月 追跡期間: 治療終了後24週間
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人、重篤な有害事象7人、SVR 77.8% (119人/153人) 2) 治療開始4週で11人がRVRを得られなかった。治療終了時にウイルス学的反応(VR)は88%に得られた。SVRはA群82%、B群80%であり、これは両群間の差が片側検定、97.5%CIで最大11.5%の差となる。RVRが得られなかったC群ではSVR36%であり、B群と比べて有意に低かった。治療終了時のVRはC群72%・B群84%と両群で差がなかった。遺伝子型2型ではSVR92%であり、3型の73%より多かった。治療前のウイルス量には影響されなかったが、3型では、治療前ウイルス量が800,000IU/mLを超えるとSVR59%で、800,000IU/mL以下の85%に比べて低かった。遺伝子型2型感染の場合、A群とB群でSVR割合に差はなかった。3型感染の場合、HCV-RNAが800,000IU/mL以下では、A群とB群で差がなかったが、800,000IU/mLを超えるとSVRはA群67%・B群55%であった(P>0.2) 3) 不利益: 7人の重篤な有害事象が報告された(細菌感染、がん、憩室炎、パラノイド反応、肺炎、パートナーの妊娠、結核)。B群の1人のみが静脈内薬物乱用で治療中止となった。その他では、A群1人、B群5人、C群2人が安全性以外の理由で治療を中止した。全体として有害事象は、16週治療群では24週治療群に比べて少なかった。IFNとRBVによる有害事象で、それぞれ14%と11%の参加者が薬剤量減量あるいは治療を中止した。薬剤量調整が必要となった最も多い理由としては、好中球数減少(3%)、貧血(6%)であった
コメント	IFNの会社から、制限のない研究費を得ている

論文	127
著者	Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group.
題名	International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	43(2): 250-257
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン併用療法 比較対照は標準治療(PEG-IFN α)
対象数	268人
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性179人、女性89人 平均年齢: 41.6歳 $\pm$ 10.2歳 平均体重: 74.3kg $\pm$ 13.4kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年2月~2003年11月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象19人 3) SVR: 介入群60%、標準治療群60%
コメント	1) 典型的な副作用は潮紅、頭痛、頻脈であった 2) 重篤な有害事象としているものには、抑うつ症状などのほかに、虫垂炎やイレウスも含まれている

論文	128
著者	Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, Alric L, Castera L, Bernard PH, Henquell C, Lafeuille H, Ughetto S, Darcha C, Chevallier M, Martineau N, Dubost S, Randl K, Dhumeaux D, Bommelaer G, Bonny C; French multicenter study group.
題名	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	13(12): 811-820
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	203人 [PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV(800mg/日)48週 101人、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV(800mg/日)48週 102人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男女比: PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV48週 1.8、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV48週 2.2 平均年齢: PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV48週 49.3歳、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV48週 51.1歳 平均BMI: PEG-IFN1.5 μ g/kg/週+RBV48週 25.9、PEG-IFN0.75 μ g/kg/週+RBV48週 25.4
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型肝炎患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡2人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 40.9% (83人/203人)
コメント	治療関連死: 自殺2人

論文	129
著者	Berg C, Goncales FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, Jensen DM, Graham P, Cooksley G.
題名	Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	13(7): 435-440
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法
対象数	64人
対象地域	北米、南米、ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランド、台湾
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性51人、女性13人 平均年齢44歳 平均体重80kg $\pm$ 15kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象5人 3) SVR 54.7% (35人/64人)
コメント	1) 頻度の高い有害事象は倦怠感(5%)、腹痛(3%)であった 2) 重篤な有害事象は貧血

論文	130
著者	Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S.
題名	Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	130(4): 1086-1097
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法(48週 vs. 72週)
対象数	455人
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性250人、女性205人 平均年齢42.7歳 $\pm$ 11.44歳、平均体重75.8kg 平均ALTレベル2.52 $\pm$ 1.63IU/L(正常上限値比) 遺伝子型1b型感染者
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 適応基準: ドイツ18施設、HCV-RNA1,000IU/mL以上、ALT高値、肝生検にて慢性肝炎像、好中球数1,500/ μ L以上、血小板数90,000/ μ L以上、ヘモグロビン値 男性130g/L以上・女性120g/L以上、クレアチニン値1.5mg/dL未満 除外基準: 遺伝子型1b型以外の感染者、B型活動性肝炎、HIV感染、自己免疫性疾患、全身感染症、出血性疾患、免疫抑制治療、非代償性肝疾患、臓器移植、重篤な発作性疾患、精神疾患、心臓疾患、肺疾患、腎臓疾患、免疫不全、がん、アルコール依存、薬物中毒、妊娠中、避妊できない者、授乳中、妊娠中の妻を持つ男性 リクルートの時期: 2000年12月~2001年7月 追跡期間: 治療終了後24週間
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象61人(48週 36人、72週 25人) 3) SVR 53.2%(242人/455人) (48週 53%、72週 54%) 4) 両群(48週、72週)に著効率の有意差はなかったが、延長投与群では再燃を抑制する可能性が考えられた
コメント	1) 両群で有害事象の発生に差はなかった(48週 15.6%、72週 11.1%) 2) 有害事象の詳細は不明

論文	131
著者	Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M; Pegasys Brazilian Study Group.
題名	The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	13(8): 552-559
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法
対象数	117人[(group A)遺伝子型1型 24週: 32人、(group B)遺伝子型1型 48週: 31人、(group C)遺伝子型非1型 24週: 54人]
対象地域	南米
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: 24週 19人/13人、48週 19人/12人、非1型24週 46人/8人 平均年齢: 24週 41.1歳、48週 40.8歳、非1型24週 42.3歳 平均体重: 24週 73.8kg、48週 76.4kg、非1型24週 80.7kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者 リクルートの時期: 2001年3月~2003年8月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象6人 3) SVR: group A 19%、group B 48%、group C 76%
コメント	3群とも、インフルエンザ様症状(頭痛、発熱)が最も多く、40%以上にみられた

論文	132
著者	Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, Bourlière M, Renou C, Tran A, Melin P, Hézode C, Chevalier M, Bouvier-Alias M, Chevaliez S, Montestruc F, Lonjon-Domanec I, Pawlotsky JM.
題名	Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	131(4): 1040-1048
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法
対象数	516人
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性306人、女性210人 平均年齢46.2歳 $\pm$ 11.5歳 平均体重70.8kg $\pm$ 14.8kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2000年12月18日~2003年4月9日
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡1人(治療関連死0人) 2) 重篤な有害事象43人 3) SVR求められず
コメント	1) 死亡: 肝細胞がん1人 2) Arm1のRNA陰性化群を無作為化してArm2、3に割り付け 上記はArm1のみのデータである

論文	133
著者	Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, Marengo G, Garbagnoli P, Andreoni M, Cariti G, Calleri G, Sartori M, Cusumano S, Grasso A, Rizzi R, Gallo M, Basso M, Anselmo M, Percario G, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G.
題名	A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	24(7): 1079-1086
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)+アマンタジン(AMA)併用療法
対象数	161人[PEG-IFN+RBV81人、PEG-IFN+RBV+AMA80人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN+RBV 60人/21人、PEG-IFN+RBV+AMA 59人/21人 平均年齢: PEG-IFN+RBV50歳、PEG-IFN+RBV+AMA50歳 平均BMI: PEG-IFN+RBV24.9、PEG-IFN+RBV+AMA24.8
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年5月~2002年12月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡1人(治療関連) 2) 重篤な有害事象4人 3) SVR 29.6% (24人/81人)
コメント	死亡原因: 心筋梗塞1人

論文	134
著者	Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R, Datz C, Stauber R, Steindl-Munda P, Kessler HH, Klingler A, Gangl A; Austrian Hepatitis Study Group.
題名	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	44(2): 275-282
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)+アマンタジン(AMA)併用療法
対象数	209人[group A: PEG-IFN α -2a+RBV+AMA114人、group B: PEG-IFN α -2a+RBV+Placebo95人]
対象地域	オーストラリア
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN α -2a+RBV+AMA 68人/46人、PEG-IFN α -2a+RBV+Placebo 65人/30人 平均年齢: PEG-IFN α -2a+RBV+AMA45歳、PEG-IFN α -2a+RBV+Placebo44歳 平均BMI: PEG-IFN α -2a+RBV+AMA25.5、PEG-IFN α -2a+RBV+Placebo25.7
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象1人 3) SVR: group A 46.5%(53人/114人)、group B 51.6%(49人/95人)
コメント	1) group Aでは12人、group Bでは6人が有害事象のため治療中止 2) group Aでは死亡例あり(自殺) 3) group AはQOLの改善がなかった

論文	135
著者	Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Müllhaupt B, Rammert C, Gonvers JJ, Oneta C, Cribblez D, Rossi L, Borovicka J, Meyenberger C, Arn M, Renner EL; Swiss Association for the Study of the Liver (SASL).
題名	Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	13(7): 457-465
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	219人[PEG-IFN α -2b1.0 μ g/kg+RBV 113人、PEG-IFN α -2b1.5 μ g/kg+RBV 106人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性(割合): PEG-IFN α -2b1.0 μ g/kg+RBV 64人(57%)、PEG-IFN α -2b1.5 μ g/kg+RBV 76人(72%) 平均年齢: PEG-IFN α -2b1.0 μ g/kg+RBV 39歳、PEG-IFN α -2b1.5 μ g/kg+RBV 42歳 平均体重: PEG-IFN α -2b1.0 μ g/kg+RBV 72kg、PEG-IFN α -2b1.5 μ g/kg+RBV 73kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 リクルートの時期: 2000年11月~2002年6月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡1人(治療関連) 2) 重篤な有害事象19人 3) SVR 53.4% (117人/219人)
コメント	死亡: ヘロイン中毒1人

論文	136
著者	Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N.
題名	The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients.
雑誌	Turk J Gastroenterol
巻(号): ページ	17(2): 94-98
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a・ α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	74人[①PEG-IFN α -2a+RBV37人、②PEG-IFN α -2b+RBV37人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN α -2a+RBV 13人/24人、PEG-IFN α -2b+RBV 10人/27人 平均年齢(男性/女性): PEG-IFN α -2a+RBV 48.2歳/50.9歳、PEG-IFN α -2b+RBV 50.8歳/50.85歳 平均体重: 記載なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: ①48.6%、②35.1%
コメント	両群とも、有害事象のための治療中止があった。その主たる理由は、汎血球減少症であった

論文	137
著者	Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.
題名	A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan.
雑誌	Liver Int
巻(号): ページ	26(1): 73-81
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	60人[PEG-IFN α -2b+RBV24週群 45人、PEG-IFN α -2b+RBV48週群 15人]
対象地域	台湾
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: 24週群 28人/17人、48週群 11人/4人 平均年齢: 24週群 45.4歳、48週群 45.1歳 平均体重: 24週群 68.3kg、48週群 68.6kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2001年9月~2004年11月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: 24週 48.9%(22人/45人)、48週 80%(12人/15人)
コメント	1) 有害事象としては両群ともに、インフルエンザ様症状が最も多かったが、差はなかった 2) その他の有害事象についても、両群に差はなかった

論文	138
著者	Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibrányi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J.
題名	Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	44(1): 97-103
発行年	2006
研究デザイン	コホート研究
治療方法	ペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法
対象数	237人
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性127人、女性110人 平均年齢42.2歳(範囲: 18-69歳) 平均体重71.3kg(範囲: 44-111kg)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象25人(11%) 3) SVR: 24週 50%(117人/235人)、48週 71%(27人/38人)
コメント	重篤な有害事象は抑うつ、無力症、腹痛、発熱、貧血、好中球減少、低カルシウム血症、掻痒、発疹、乾癬、アレルギー、甲状腺炎、難聴であった

論文	139
著者	Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, Wakil A, Phillips J, Bzowej N, Leung J, Mirro K, Poordad F, Moore DH, Gish RG.
題名	Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C.
雑誌	Liver Int
巻(号): ページ	27(8): 1111-1118
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法+導入療法
対象数	study 1: 484人 study 2: 407人
対象地域	北米
対象集団の特性 (性・年齢など)	study1: 484人(男性331人、女性152人)、平均年齢45.5歳 $\pm$ 8.1歳、平均体重は記載なし study2: 407人(男性297人、女性110人)、平均年齢48.2歳 $\pm$ 6.7歳、平均体重は記載なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR: 導入療法あり20%、導入療法なし24%
コメント	有害事象は5%程度: 疲労感、抑うつ、不眠、筋痛、関節痛、過敏症、頭痛、インフルエンザ様症状、脱毛、体重減少、発熱

論文	140
著者	Diago M, Crespo J, Oliveira A, Pérez R, Bárcena R, Sánchez-Tapias JM, Muñoz-Sánchez M, Romero-Gómez M.
題名	Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	26(8): 1131-1138
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	72人[①PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 28人、②PEG-IFN α -2a 270 μ g/週 20人、③PEG-IFN α -2a 360 μ g/週 24人]
対象地域	ヨーロッパ
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性/女性: PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 21人/7人、PEG-IFN α -2a 270 μ g/週 15人/5人、PEG-IFN α -2a 360 μ g/週 20人/4人 平均年齢: PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 40.0歳、PEG-IFN α -2a 270 μ g/週 44.5歳、PEG-IFN α -2a 360 μ g/週 41.0歳 平均体重: PEG-IFN α -2a 180 μ g/週 75.8kg、PEG-IFN α -2a 270 μ g/週 74.1kg、PEG-IFN α -2a 360 μ g/週 79.0kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きケースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象: ①11%、②5%、③4% 3) SVR: ①18%、②30%、③38%
コメント	3群ともに、インフルエンザ様症状が一般的で、無力症、頭痛、発熱、筋痛が多かった

論文	141
著者	Diago M, Oliveira A, Solá R, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Pérez R, Salmerón J, Enríquez J, Planas R, Gavilán JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benítez A, Sánchez-Galdón S, Dalmau B, Eraña L, Montoro M, Portu J, Garijo JM, Barniol R, Domínguez A, Rota R, Olcoz JL, Antón M, Pamplona X, Casanovas T, Jiménez E, Huarte M, Díaz F, Sánchez-Ruano J, Orive M, Muñoz-Sánchez M, Roset M.
題名	Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	25(8): 899-906
発行年	2007
研究デザイン	ケースシリーズ
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	475人
対象地域	スペイン
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性319人、女性156人 平均年齢43.5歳 $\pm$ 10.2歳 平均体重74.3kg $\pm$ 13.7kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないC型慢性肝炎(1型) リクルートの時期: 2002年5月~2005年5月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡1人(死因不明) 2) SVR 48% (95%CI: 43.3-52.3) 3) 重篤な有害事象6%(27人: てんかん、貧血、抑うつ、パノニア、自殺念慮、肺炎、多発関節炎)
コメント	1) 何らかの有害事象あり15%[無力症(51%)、インフルエンザ様症状(24%)、不眠(24%)、掻痒(19%)、頭痛(19%)、貧血(17%)、過敏症(17%)、好中球減少(15%)] 2) 有害事象は、PEG-IFN α -2a+RBV併用療法に典型的なものである

論文	142
著者	Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahim A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M.
題名	Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	46(6): 1732-1740
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	358人[group A(PEG-IFN α -2b+RBV 24週) 69人、group B(PEG-IFN α -2b+RBV 36週) 79人、group C(PEG-IFN α -2b+RBV 48週) 160人、対照群(PEG-IFN α -2b+RBV 48週) 50人]
対象地域	エジプト
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性(割合): group A(24週) 37人(54%)、group B(36週) 32人(40%)、group C(48週) 100人(62%)、対照群 26人(52%) 平均年齢: group A 41.0歳、group B 40.5歳、group C 42.2歳、対照群 43.2歳 平均BMI: group A 28.5、group B 27.8、group C 28.6、対照群 28.9
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(4型)・肝硬変患者 リクルートの時期: 2004年1月~2006年11月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	前向きのカースリポートフォーム
結果	1) 死亡0人 2) 重篤な有害事象0人 3) SVR 66.8%(239人/358人): group A 86%(59人/69人)、group B 76%(60人/79人)、group C 56%(90人/160人)、対照群 60%(30人/50人)
コメント	対照群と比較して、頻度の高い倦怠感、インフルエンザ様症状は群間で差があったが、頭痛をはじめとするその他の有害事象には差はなかった

論文	143
著者	Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T.
題名	Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients.
雑誌	J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	22(5): 645-652
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験(多施設共同・プラセボ対照・二重盲検)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	1) 前治療なし、PEG-IFN α -2a+RBV併用群 99人 2) 前治療なし、PEG-IFN α -2a単独群 101人 3) 以前の治療で効果なし、または再燃がみられた、PEG-IFN α -2a+RBV併用群 100人
対象地域	日本 43施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	1) 前治療なし、PEG-IFN α -2a+RBV併用群: 男性62人、女性37人、平均年齢52.0歳 2) 前治療なし、PEG-IFN α -2a単独群: 男性62人、女性39人、平均年齢50.6歳 3) 効果なし・再燃、PEG-IFN α -2a+RBV併用群: 男性74人、女性26人、平均年齢52.0歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	20歳以上、ALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変で、前治療がない者(遺伝子型1b型)。および、以前の治療で効果なし、または再燃がみられた者 除外基準: 好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、貧血、HBV感染、非代償性肝疾患、臓器移植、クレアチニンクリアランス低下、精神疾患の悪化、糖尿病の悪化、悪性腫瘍、重篤な心疾患または呼吸器疾患、免疫系疾患、網膜症 研究期間: 2002年6月~2004年9月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない(50IU/mL未満の場合)をSVRと判定
結果	前治療がない者のSVRは、RBV併用群では61%、PEG-IFN単独では26%で、有意差がみられた(P<0.001)。以前のIFN単独療法で効果なしだった者のSVRは51%、IFN単独療法の後に再燃がみられた者では50%であった(いずれもRBV併用)。治療中断は、前治療がないRBV併用群で19.8%、前治療がないPEG-IFN単独で15.2%。効果なし・再燃がみられた者では、治療中断は18.0%であった。副作用は、RBV併用群で死亡1%。重篤な有害事象はRBV併用群で12.9%、PEG-IFN単独で11.1%、効果なし・再燃がみられた者(RBV併用群)では9%であった
コメント	本研究は、日本の43施設で、プラセボ対照・二重盲検無作為割付によって、PEG-IFN単独と、RBV併用の効果が比較されているため、この結果は大いに参考になる。ただし、以前にIFN療法を受け、効果がなかった者や、その後に再燃がみられた者については、比較対照群がないため、他の治療法と比較することはできない

論文	144
著者	Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JP, Vetter D, Purdy S, Garg V, Bengtsson L, McNair L, Alam J.
題名	Phase 2 study of the combination of merimepodib with peginterferon-alpha2b, and ribavirin in nonresponders to previous therapy for chronic hepatitis C.
雑誌	J Hepatol
巻(号): ページ	47(4): 476-483
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験 [プラセボ対照・二重盲検、メリメポディブ(MMPD)のフェーズII試験]
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 (さらに、MMPDを併用した場合の効果を比較)
対象数	PEG-IFN α -2b+RBV+プラセボ: 10人 PEG-IFN α -2b+RBV+MMPD25mg: 10人 PEG-IFN α -2b+RBV+MMPD50mg: 11人
対象地域	ヨーロッパ(フランス8施設、ベルギー5施設)
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2b+RBV+プラセボ: 男性8人、平均年齢51.4歳、平均体重75.8kg PEG-IFN α -2b+RBV+MMPD25mg: 男性7人、平均年齢48.5歳、平均体重64.8kg PEG-IFN α -2b+RBV+MMPD50mg: 男性3人、平均年齢48.4歳、平均体重72.0kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	C型慢性肝炎 (遺伝子型1型)で、前治療無効の18~70歳 除外基準: 再燃、C型慢性肝炎以外の肝疾患、PEG-IFN α 禁忌、RBV禁忌、妊娠の可能性、アルコール・薬物中毒、その他の重篤な疾患 研究期間: 2002年5月~2004年1月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療開始後36週と48週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRと判定
結果	PEG-IFN α -2b+RBV+プラセボでは、SVRは30% (3人/10人) PEG-IFN α -2b+RBV+MMPD25mgでは、SVRは20% (2人/10人) PEG-IFN α -2b+RBV+MMPD50mgでは、SVRは73% (8人/11人)
コメント	この論文は、無作為化比較対照試験であるが、評価対象薬剤がMMPDであること、対象人数が極端に少ないことから、PEG-IFN α -2b+RBV併用療法の効果を検討することは困難である

論文	145
著者	Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S.
題名	Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	46(6): 1688-1694
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法 (スローレスポンダーに対する治療延長効果)
対象数	48週まで治療(グループA): 49人 72週まで治療(グループB): 52人
対象地域	アメリカ(アトランタ医療センター、シェフィールドヘルスセンター)
対象集団の特性 (性・年齢など)	HCV-1型に感染した前治療のない18歳以上の患者 グループA: 男性33人、平均年齢 56歳、平均BMI 28.8 グループB: 男性34人、平均年齢 54歳、平均BMI 29.1
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	C型慢性肝炎(1型)、ALT値異常、前治療がなく、18歳以上で、治療24週までにスローレスポンダーと判定された者 除外基準: HIVとの重感染、1型以外のHCV、非代償性肝硬変、HBVなど他由来の肝疾患、血小板数減少、好中球数減少、ヘモグロビン値低下、精神疾患の悪化、心・呼吸器疾患の障害、血色素異常、サルコイドーシス、悪性新生物、免疫異常、妊娠の可能性、アルコール・薬物中毒 2003年6月~2005年9月に登録
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	グループAおよびグループBそれぞれにおいて、治療終了後24週時点でHCV-RNAが検出されない場合をSVRと判定(PCR検出限界10IU/mL)
結果	グループAでは、SVRは9人/49人(18%)で、グループBでは、SVRは20人/52人 (38%)であった(P=0.03)。また、グループAでは、再燃は13人/22人(59%)、グループBでは、再燃は5人/25人(20%)にみられた。治療延長に伴う重篤な有害事象はみられなかった
コメント	本論文は、標準的な治療期間に重篤な副作用がみられずに治療完了に至ったスローレスポンダーを対象としている。スローレスポンダーに対して、さらなる治療延長をすることによって、利益をもたらす可能性があるという結論は、受け入れ可能である。ただし、一般的な患者に対して、治療延長の効果を検証したものではないため、その点を区別しておく必要がある

論文	146
著者	Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ.
題名	Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	46(2): 371-379
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)+エポエチン α 併用療法 (エポエチン α の併用効果を比較)
対象数	PEG-IFN α -2b+RBV(体重ベース)併用群 48人 PEG-IFN α -2b+RBV(体重ベース)+エポエチン α 併用群 49人 PEG-IFN α -2b+RBV(高用量)+エポエチン α 併用群 49人
対象地域	アメリカ(バージニア州立大学医療センターなど、詳細不明)
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN+RBV: 男性56%、平均年齢49歳、平均体重82kg PEG-IFN+RBV+エポエチン α : 男性63%、平均年齢48歳、平均体重83kg PEG-IFN+RBV(高用量)+エポエチン α : 男性56%、平均年齢45歳、平均体重82kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないC型慢性肝炎(1型)患者 除外基準: 血液・組織学的検査で慢性肝炎以外がみられた、HBV感染、貧血、1型以外のHCV感染、アルコール・薬物中毒、HIV感染、妊娠、クレアチニン異常、移植経験、腹水、肝性脳症、静脈瘤出血、Child-Pugh 6以上、血小板数減少、白血球数減少
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	72週時点で、Amplicor PCRにてHCV-RNAを測定(検出限界25IU/mL)し、SVRの判定を実施
結果	SVRは、PEG-IFN+RBV併用群29%。PEG-IFN+RBV+エポエチン α 併用群19%、PEG-IFN+RBV(高用量)+エポエチン α 併用群49%であった($P<0.05$)。再燃では、PEG-IFN+RBV併用群36%、PEG-IFN+RBV+エポエチン α 併用群40%、PEG-IFN+RBV(高用量)+エポエチン α 併用群8%であった($P<0.05$)
コメント	この論文は、PEG-IFN α -2b+RBV併用療法に、さらにエポエチン α を追加投与することによって、副作用に伴う治療中断者を少なくし、SVRを改善できるかどうか検討したものである。したがって、PEG-IFN α -2b+RBV併用療法の有効性を、直接評価したものではない。ただし、エポエチン α を追加投与することによって、RBV投与量の減少を抑える(あるいはRBV投与量を増加させて治療効果を高められる)可能性はある

論文	147
著者	Sjogren MH, Sjogren R Jr, Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, Reddy KR, Bonkovsky H, Huntley B, Faris-Young S.
題名	Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin.
雑誌	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	52(6): 1540-1547
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・多施設共同)
治療方法	コンセンサスインターフェロン(IFN)+リバビリン(RBV)併用療法と、ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+RBV併用療法の比較
対象数	コンセンサスIFN+RBV併用療法 30人 PEG-IFN α -2b+RBV併用療法 29人
対象地域	アメリカ(ワシントン、バージニア、ニュージャージー、ミネソタ、ペンシルバニア、コネチカット、カリフォルニア) 多施設共同研究
対象集団の特性 (性・年齢など)	コンセンサスIFN+RBV併用群: 男性70%、平均年齢45歳、体重中央値91kg PEG-IFN α -2b+RBV併用群: 男性65.5%、平均年齢46歳、体重中央値82kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の前治療のないC型慢性肝炎(1型)・代償性肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝疾患、血色素量減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、プロトロンビン時間増加、大うつ病、その他の精神疾患
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週(治療開始から72週)に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、コンセンサスIFN+RBV併用群11人/30人(37%)、PEG-IFN α -2b+RBV併用群12人/29人(41%)であった(P=0.792、両群で有意差なし) 重篤な副作用は、コンセンサスIFN+RBV併用群10%、PEG-IFN α -2b+RBV併用群7%であった
コメント	PEG-IFN α -2b+RBV併用療法と、コンセンサスIFN+RBV併用療法を比較した研究である。著者らの結論によると、両群の治療効果は同程度と思われる。ただし、対象数が少ないため、明確な判断は困難である

論文	148
著者	Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.
題名	A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C.
雑誌	Gut
巻(号): ページ	56(4): 553-559
発行年	2007
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 (より短い16週の治療期間で24週治療と同等の効果があるか検証)
対象数	16週治療群 50人 24週治療群 100人 (1対2の比率)
対象地域	台湾(1医療センター、3地域基幹病院)
対象集団の特性 (性・年齢など)	16週治療群: 男性32人(64%)、平均年齢50.8歳、平均体重67.7kg 24週治療群: 男性58人(58%)、平均年齢49.9歳、平均体重65.8kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~65歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2型)患者 除外基準: 好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、クレアチニン異常、妊娠・授乳中、2型以外のHCV感染、HIV感染、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、ウィルソン病、 α 1アンチトリプシン不全、非代償性肝硬変(Child-Pugh B・C)、肝不全、アルコール中毒、精神疾患、肝移植、肝細胞がん 研究期間: 2003年9月~2005年12月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、24週治療群95人/100人(95%、95%CI: 91-99)、16週治療群47人/50人(94%、95%CI: 87-100)であった。ただし、治療終了時にウイルスが検出されなかったものの、その後24週以内にウイルスが検出された例は、24週治療群3.1%、16週治療群6%であった
コメント	C型慢性肝炎患者(2型)に対し、PEG-IFN α -2a+RBV併用療法を実施した場合、通常よりも短い治療期間であっても同等の治療効果がみられるかどうかを検証したものである。治療終了時にウイルスが検出されなかったものの、SVRとならなかった者は、24週治療群3.1%、16週治療群6%であり、違いがみられる可能性は否定できない

論文	149
著者	Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, Tarquini P, Vecchia RD, Ponti L, Pilleri G, Barlattani A, Grieco A, Soccorsi F, Guarascio P, Demelia L, Sorbello O, Rossi Z, Forlini G, Zaru S, Bandiera F; SMIEC II Investigators.
題名	Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C.
雑誌	Eur J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	20(7): 680-687
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(多施設共同・オープンラベル、フェーズIIIb臨床試験)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [治療開始後12週まではPEG-IFN α -2a単独療法を実施。治療開始12週以内にウイルス陰性化(EVR)の場合、PEG-IFN α -2a単独とPEG-IFN α -2a+RBV併用療法を比較。非EVRの場合、PEG-IFN α -2a+RBV併用とPEG-IFN α -2a+RBV+アマンタジン(AMA)併用療法を比較]
対象数	210人 EVR 121人(PEG-IFN α -2a単独 64人、PEG-IFN α -2a+RBV併用 57人) 非EVR 89人(PEG-IFN α -2a+RBV併用 42人、PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用 47人)
対象地域	イタリア(中部イタリア、サルデーニャの12クリニック)
対象集団の特性 (性・年齢など)	登録時の230人: 男性69%、平均年齢42歳、平均BMI 24.6 治療法別の情報なし
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~65歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝硬変(腹水、消化管出血、肝性脳症)、HBV感染、HIV感染、好中球数減少、血小板数減少、血色素量減少、クレアチニン異常、アルコール・薬物中毒、妊娠の可能性、授乳中、自己免疫疾患、重度の精神疾患、がん、重度の呼吸器疾患・腎疾患・心疾患 2001年に計画
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週(治療開始から72週)に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	EVR(121人/210人、57.6%)では、SVRはPEG-IFN α -2a単独38人/64人(59.3%)、PEG-IFN α -2a+RBV併用38人/57人(67.2%)であった(有意差なし)。非EVR(89人/210人、42.4%)では、SVRはPEG-IFN α -2a+RBV併用7人/42人(16.7%)、PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用15人/47人(31.9%)であった(有意差なし、 $P=0.07$) 治療中断は32人(13.9%)にみられた。早期に中断した20人のうち、重篤な有害事象は6人(重度のうつ病1人、甲状腺機能亢進2人、アナフィラキシー反応1人、黄疸を伴う急性肝炎1人、重度の乾癬1人)であった
コメント	基本的には、治療法による有意差はみられていない。可能性として、HCV遺伝子型1型と4型では非EVRの後に、PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用でSVRが改善するかもしれないが、対象数が少ないため、この研究で断定することはできない

論文	150
著者	Bain VG, Lee SS, Peltekian K, Yoshida EM, Deschênes M, Sherman M, Bailey R, Witt-Sullivan H, Balshaw R, Krajden M; Canadian PEGASYS Study Group.
題名	Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	28(1): 43-50
発行年	2008
研究デザイン	介入研究 (リバビリン投与量の決定は調査者の裁量であり、無作為割付ではない)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 (RBV800mg/日投与群と1,000mg/日・1,200mg/日投与群の比較)
対象数	RBV800mg/日投与群 339人 RBV1,000・1,200mg/日投与群 552人
対象地域	カナダ
対象集団の特性 (性・年齢など)	RBV800mg/日投与群: 男性234人(69%)、平均年齢45歳、平均体重81kg RBV1,000・1,200mg/日投与群: 男性382人(69%)、平均年齢47.1歳、平均体重80kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 (代償性疾患) 除外基準: 前治療がある、HCV遺伝子型1型以外
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、RBV800mg/日投与群152人/339人(45%)、RBV1,000・1,200mg/日投与群297人/552人(54%)であった。多変量解析モデルによると、RBVの最適投与量(%)に対するSVRのオッズ比は1.26 (95%CI: 1.14-1.39, P<0.001)であった
コメント	この研究は、無作為化比較対照試験ではない。したがって、研究の初期では800mg/日投与、後期では1,000・1,200mg/日投与が多く、これらは研究者の裁量で決定しており、治療期間についても統一されていないことなど、バイアスを生じる要因が含まれている。これらのバイアスが存在していることは記述されているが、どの程度差があるのかについてはデータが示されていないため、検証することはできない

論文	151
著者	Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group.
題名	Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	47(6): 1837-1845
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・国際多施設共同、フェーズIII試験)
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法
対象数	治療期間12週群 194人 治療期間24週群 188人
対象地域	ヨーロッパ(デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン) 31施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	12週群: 男性123人(63%)、平均年齢41.5歳、平均体重79.8kg 24週群: 男性105人(56%)、平均年齢42.0歳、平均体重76.5kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の前治療のないC型慢性肝炎(2・3型)・肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝疾患、2・3型以外のHCV感染、HBV感染、HIV感染
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界15IU/mL)
結果	遺伝子型2型では、SVRは12週群56%、24週群82%で、有意差がみられた(P=0.0057)。同様に、遺伝子型3型では、SVRは12週群58%、24週群78%で、有意差がみられた(P=0.0015)。この治療効果の差は、線維化の有無にかかわらず認められた。また、40歳以上で治療効果に顕著な差がみられた
コメント	治療期間を短くした場合に、標準的治療と同程度の効果がみられるのかを検証したものであり、対象数や統計学的検出力も十分である。さらに、HCV-RNAの検出限界が15IU/mLとなっていて、他の研究では見逃してしまうレベルで評価を行っている。以上より、治療期間を短くした場合に、標準的治療よりも効果が劣るという結論は十分に信用できる

論文	152
著者	Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S.
題名	The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	15(4): 300-304
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン併用療法 [治療開始4週までにウイルス学的反応(RVR)がみられた者を対象に、残り治療期間44週のPEG-IFN α -2bの投与量で2群に分けて比較・検討]
対象数	残り44週のPEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週群: 17人 残り44週のPEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg/週群: 14人
対象地域	明記されていない
対象集団の特性 (性・年齢など)	1.5 μ g/kg/週群: 男性11人、平均年齢47.3歳 1.0 μ g/kg/週群: 男性10人、平均年齢46.9歳
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	連続した45人の前治療のないC型慢性肝炎(1b型)患者で、RVRがみられた31人 除外基準: 非代償性肝硬変、ヘモグロビン値低下、好中球数減少、血小板数減少、重篤な精神疾患、重篤な心疾患、ヘモグロビン異常、血友病、自己免疫疾患、HIV感染、肝移植、その他の肝疾患
評価指標	治療開始後6カ月のSVR(ウイルス学的著効)
評価指標の把握方法	治療開始後6カ月にHCV-RNAが検出されない場合を最終的なSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	治療開始後6カ月のSVRは、1.5 μ g/kg/週群16人/17人(94.1%)、1.0 μ g/kg/週群13人/14人(92.8%)であった(有意差なし)
コメント	対象者は、RVRがみられたこと、および調査人数が少ないことから、この結論を一般化することはできない

論文	153
著者	Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, Del Poggio P, Fornaciari G, Ceriani R, Ramella G, Corradi C, Rossini A, Bruno S; Gruppo Epatologico Lombardo.
題名	Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis.
雑誌	Antivir Ther
巻(号): ページ	13(5): 663-673
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 [従来のインターフェロン(IFN) α -2b+RBV併用療法とPEG-IFN α -2b+RBV併用療法の比較]
対象数	PEG-IFN α -2b+RBV併用療法 57人 従来のIFN α -2b+RBV併用療法 36人
対象地域	北イタリア(地域の中核病院、10施設と思われる)
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2b+RBV併用療法: 男性36人、女性21人、平均年齢56歳、平均体重75kg、遺伝子型1型58% 従来のIFN α -2b+RBV併用療法: 男性20人、女性16人、平均年齢55.5歳、平均体重72kg、遺伝子型1型78%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	65歳未満のALT値が異常であるC型代償性肝硬変患者 除外基準: ヘモグロビン値低下、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ビリルビン値異常、アルブミン値異常、クレアチニン値異常、肝細胞がん、非代償性肝硬変 Child-Pugh分類 B・C、静脈瘤F2・F3、HIV感染、HBV感染、臓器移植経験、HCV以外の肝疾患 研究期間: 2002年1月~2003年12月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、PEG-IFN α -2b+RBV併用療法25人/57人(44%)、従来のIFN α -2b+RBV併用療法12人/36人(33%)であった(P=0.31)。遺伝子型1型では、両群でSVRの差はなかった(PEG-IFN24% vs. IFN25%, P=0.94)。遺伝子型2型でも、両群でSVRに差はなかった(PEG-IFN80% vs. IFN67%, P=0.52)。同様に、遺伝子型3型でも、両群でSVRに差はなかった(PEG-IFN56% vs. IFN50%, P=0.89)
コメント	従来のIFN α -2b+RBV併用療法と、PEG-IFN α -2b+RBV併用療法(の効能と安全性)を比較し、両群で差がなかったという結論である。著者らは、第1種の過誤を $\alpha=0.05$ 、第2種の過誤を $\beta=0.2$ として、介入群:対照群を3:2とすると、患者数は最低でも200人が必要となることを示している。したがって、PEG-IFNの効果が同程度(あるいは従来のIFNよりも優位)であることを示すには、サンプル数が不足していると思われる

論文	154
著者	Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G.
題名	Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study.
雑誌	J Interferon Cytokine Res
巻(号): ページ	28(10): 623-629
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法とPEG-IFN α -2b+RBV併用療法の比較
対象数	PEG-IFN α -2a+RBV併用 71人 PEG-IFN α -2b+RBV併用 72人
対象地域	イタリア・フォッジャ大学
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2a+RBV: 男性42人、女性29人、平均年齢45.86歳、平均体重80.7kg PEG-IFN α -2b+RBV: 男性40人、女性32人、平均年齢47.82歳、平均体重78.9kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療(ペグ化されていないIFN+RBV併用療法)無効であったALT値が異常であるC型慢性肝炎・肝硬変患者 除外基準: 6カ月以内に免疫抑制剤の投与、HCV以外の肝疾患、HIV感染、薬物乱用、うつ病などの臨床的・社会的問題がある、非代償性肝疾患、腹水、食道静脈瘤、脳障害、授乳中、妊娠中、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、AFP値異常、肝細胞がん 研究期間: 2001年11月~2007年6月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、PEG-IFN α -2a+RBV14人/71人(19.7%)、PEG-IFN α -2b+RBV13人/72人(18.0%)であった 重篤な副作用による治療中断は、PEG-IFN α -2a+RBV10人、PEG-IFN α -2b+RBV8人であった。重篤な精神疾患(躁病、幻覚、自殺企図)は、PEG-IFN α -2a+RBV4人、PEG-IFN α -2b+RBV3人であった。また、15%以上の体重減少により治療中断となったのは、PEG-IFN α -2a+RBV5人、PEG-IFN α -2b+RBV3人であった。さらに、両群1人ずつが重篤な頭痛、持続性の高熱で治療中断となった
コメント	治療法が目隠しされていない、対象数が不足しているため、PEG-IFN α -2a+RBVとPEG-IFN α -2b+RBVによる治療の有効性を比較することは困難である。しかし、IFN+RBVによって治療無効であった例でも、PEG-IFN+RBVで20%程度のSVRを達成できる可能性があると思われる。ただし、重篤な副作用の発生にも注意すべきである

論文	155
著者	Sood A, Midha V, Hissar S, Kumar M, Suneetha PV, Bansal M, Sood N, Sakhuja P, Sarin SK.
題名	Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3: an Indian experience.
雑誌	J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	23(2): 203-207
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFN α -2b低用量1.0 μ g/kg/週と標準用量1.5 μ g/kg/週の治療効果を比較)
対象数	PEG-IFN α -2b低用量(1.0 μ g/kg/週)+RBV 76人 PEG-IFN α -2b標準用量(1.5 μ g/kg/週)+RBV 27人
対象地域	インド(詳細不明)
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2b低用量群: 男性67人、女性9人、平均年齢43.1歳、線維化平均2.34点 PEG-IFN α -2b標準用量群: 男性21人、女性6人、平均年齢37.3歳、線維化平均1.64点
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	16~70歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(3型)・肝硬変患者 除外基準: 3型以外のHCV感染、白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、HBV感染、HIV感染、アルコール中毒、薬物乱用、精神疾患、甲状腺機能異常、妊娠中、授乳中、非代償性肝疾患、その他の肝疾患(自己免疫性、薬物由来など)、重篤な疾患の存在(悪性新生物、循環器系疾患、重度の糖尿病)
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、低用量群60人/76人(78.9%)、標準用量群25人/27人(92.6%)であった(P=0.145)。標準用量群の1人が副作用のため治療を中断した
コメント	無作為化の手順や目隠しの有無、調査対象地域など、詳細な情報が記載されていない。治療の優劣を比較するための標本数が不足していると思われる。以上より、低用量でも同等の効果が得られるとする本論文の結論は参考程度である

論文	156
著者	Tang KH, Herrmann E, Pachiadakis I, Paulon E, Tatman N, Zeuzem S, Naoumov NV.
題名	Clinical trial: individualized treatment duration for hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon-alpha 2a plus ribavirin.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	27(9): 810-819
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法 1) 治療開始12週以内にウイルスが消失した者に対して、12週・24週・36週の治療を追加した場合の治療効果を無作為に比較 2) 12週以内にウイルスが消失しなかった者には計48週の標準治療を実施
対象数	45人 治療開始12週以内にウイルスが消失した32人のうち、治療を12週追加11人、24週追加10人、36週追加11人。12週以内にウイルスが消失しなかった残り13人は計48週の標準治療を実施
対象地域	イギリス(ロンドンの大学病院) 白人89%
対象集団の特性 (性・年齢など)	12週追加群: 男性4人、女性7人、平均年齢42歳、平均体重70kg 24週追加群: 男性5人、女性5人、平均年齢38歳、平均体重69kg 36週追加群: 男性8人、女性3人、平均年齢41歳、平均体重79kg 標準治療(計48週)群: 男性9人、女性4人、平均年齢41歳、平均体重71kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~65歳のC型慢性肝炎(1型)の一連の患者 除外基準: HBV感染、HAV感染、HIV感染、全身性の疾患、精神疾患、アルコール中毒、薬物乱用 治療開始12週以内にウイルスが消失した者は、無作為にその後の治療期間を3群に割り付けた。12週以内にウイルスが消失しなかった者は標準治療を実施
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界20IU/mL以下)
結果	治療開始12週以内にウイルスが消失した者のSVRは、12週追加群5人/11人(45%)、24週追加群8人/10人(80%)、36週追加群8人/11人(73%)であった また、治療開始12週以内にウイルスが消失しなかった標準治療群では、SVR4人/13人(31%)であった
コメント	調査対象数は十分ではないが、12週でウイルス消失した者について、最低でも24週以上の治療の追加が必要であるとする著者らの主張は受け入れ可能である

論文	157
著者	von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S.
題名	Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	48(5): 1404-1411
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(二重盲検・プラセボ対照・多施設共同、フェーズIII臨床試験)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、アマンタジン(AMA)を併用した場合の効果をプラセボを用いて比較]
対象数	PEG-IFN α -2a+RBV+AMA 352人 PEG-IFN α -2a+RBV+プラセボ 352人
対象地域	ドイツ 45施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	AMA併用群: 男性185人、女性167人、平均年齢46.3歳、平均体重76.7kg プラセボ群: 男性183人、女性169人、平均年齢45.4歳、平均体重74.0kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上で、前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)患者。好中球数、血小板数、ヘモグロビン値がいずれも正常の者 除外基準: HIV感染、HBV感染、血液疾患、肝疾患、代謝性疾患、腎疾患、リウマチ、神経系・精神系疾患、心疾患、心血管疾患、臓器移植、全身感染、出血、悪性新生物、免疫抑制剤の服用、アルコール乱用、薬物乱用、妊娠中(パートナーの男性を含む)、授乳中、心筋症、心房ブロック、徐脈、ペースメーカー移植、心電図異常(QT間隔)、チアジド化合物の処方、不整脈、パーキンソン病 研究期間: 2003年7月~2007年2月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、AMA併用群171人/352人(48.6%)、プラセボ群186人/352人(52.8%)であった。治療脱落率は、AMA併用群32%で、プラセボ群23%より有意に高かった(P=0.01) 重篤な副作用は52人/705人(7.4%)で報告があり、AMA併用群31人、プラセボ群28人であった。治療8週目でプラセボ群1人が死亡した(詳細不明)
コメント	本研究は、二重盲検・プラセボ対照で行われており、対象数も多い。したがって、PEG-IFN α -2a+RBV併用療法に、さらにAMAを併用しても、治療効果は高まらないという結論は受け入れ可能である

論文	158
著者	Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.
題名	Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	47(6): 1884-1893
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法 (24週治療群と48週治療群の2群で治療効果を比較)
対象数	24週治療群 100人 48週治療群 100人
対象地域	台湾(1医療センター、3地域基幹病院)
対象集団の特性 (性・年齢など)	24週治療群: 男性57人(57%)、平均年齢49.7歳、平均体重65.5kg 48週治療群: 男性58人(58%)、平均年齢49.1歳、平均体重67.5kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~65歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者。好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値のいずれも異常がなく、妊娠(可能性含む)していない、授乳中でない者 除外基準: HCV1型以外、HBV感染、HIV感染、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、ウィルソン病、 α 1アンチトリプシン欠損症、非代償性肝硬変、明白な肝疾患、アルコール中毒、精神疾患、肝移植歴、肝細胞がん 研究期間: 2005年4月~2007年5月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、24週治療群59%、48週治療群79%であった($P=0.002$)。再燃は、24週治療群36.6%、48週治療群12.2%であった($P<0.0001$)。治療中断は、24週治療群3%、48週治療群10%であった($P=0.045$)。重篤な副作用は、24週治療群で静脈瘤出血1人、48週治療群で歩行障害1人であった
コメント	たとえRVRがみられたとしても、治療期間を24週ではなく48週とする方が、治療成績が有意に優れるとする著者らの主張は受け入れ可能である

論文	159
著者	Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D, Flisiak R, Rehak V, Grigorescu M, Kaita K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG.
題名	Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	48(2): 407-417
発行年	2008
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・国際多施設共同、フェーズIIb臨床試験)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [Albinterferon(alb-IFN) α -2b+RBV併用群とPEG-IFN α -2a+RBV併用群の比較]
対象数	PEG-IFN α -2a+RBV群 114人 alb-IFN α -2b(900 μ gを2週に1回)+RBV群 118人 alb-IFN α -2b(1,200 μ gを2週に1回)+RBV群 110人 alb-IFN α -2b(1,200 μ gを4週に1回)+RBV群 116人
対象地域	オーストラリア、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、ポーランド、ルーマニア、8カ国 82医療センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2a群: 男性57.9%、平均年齢41.9歳、平均体重73.4kg alb-IFN α -2b(900 μ gを2週に1回)群: 男性55.9%、平均年齢42.5歳、平均体重74.6kg alb-IFN α -2b(1,200 μ gを2週に1回)群: 男性58.2%、平均年齢41.3歳、平均体重76.4kg alb-IFN α -2b(1,200 μ gを4週に1回)群: 男性67.2%、平均年齢42.7歳、平均体重77.3kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者 除外基準: 非代償性肝硬変、その他の肝疾患、血小板数減少、好中球数減少、中等度以上の精神疾患、免疫性疾患、甲状腺疾患、HBV感染、HIV感染、重篤な疾患の存在、アルコール・薬物依存 研究期間: 2005年5月~2007年5月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界10IU/mL)
結果	SVRは、PEG-IFN α -2a群57.9%、alb-IFN α -2b(900 μ gを2週に1回)群58.5%、alb-IFN α -2b(1,200 μ gを2週に1回)群55.5%、alb-IFN α -2b(1,200 μ gを4週に1回)群50.9%であった(P=0.64)。再燃は、PEG-IFN α -2a群28.9%、alb-IFN α -2b(900 μ gを2週に1回)群20.9%、alb-IFN α -2b(1,200 μ gを2週に1回)群30.7%、alb-IFN α -2b(1,200 μ gを4週に1回)群28.4%であった(P=0.34) 有害事象による治療中断は、PEG-IFN α -2a群6.1%、alb-IFN α -2b(900 μ gを2週に1回)群9.3%、alb-IFN α -2b(1,200 μ gを2週に1回)群18.2%、alb-IFN α -2b(1,200 μ gを4週に1回)群12.1%であった(P=0.04)。死亡は、PEG-IFN α -2a群で1人(気管支炎に伴う心停止)みられた
コメント	本研究は、フェーズIIbの臨床試験として計画されたものである。本研究の結果によると、HCV1型に対して、alb-IFN α -2b+RBV併用療法は、PEG-IFN α -2a+RBV併用療法と同程度の治療効果がみられる可能性があり、また治療計画上で患者負担を軽減できる可能性も考えられる。しかしその一方で、重篤な有害事象により治療中断に至る頻度が増加する可能性も否定できないことがうかがえる。したがって現時点では、alb-IFN α -2b+RBV併用療法の利点・欠点を慎重に見極める必要がある

論文	160
著者	Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzone M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P.
題名	Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin.
雑誌	J Viral Hepat
巻(号): ページ	16(1): 28-35
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [治療開始4週までに効果がみられた(RVR)者に対し、以降RBV中止群とPEG-IFN α -2a+RBV併用群に振り分けて治療効果を比較]
対象数	RVR後からRBV中止群 59人 PEG-IFN α -2a+RBV併用群 61人
対象地域	イタリア 7医療センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	RVR後からRBV中止群: 男性59%、平均年齢52.73歳、平均体重73.06kg PEG-IFN α -2a+RBV併用群: 男性49%、平均年齢52.59歳、平均体重70.61kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~70歳の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2・3型)患者 除外基準: 白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、HIV感染、アルコール乱用、薬物中毒、慢性疾患、精神疾患、自己免疫疾患、妊娠中、授乳中 研究期間: 2005年7月~2006年10月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、RBV中止群32人/59人(54%)、PEG-IFN α -2a+RBV併用群50人/61人(82%)であった(SVRの差28%、95%CI: 26.5-29.5, P<0.001)。再燃は、RBV中止群27人/59人(46%)、PEG-IFN α -2a+RBV併用群10人/61人(17%)であった(再燃の差29%、95%CI: 27.5-30.6, P<0.001)。この差は、ウイルス量高値の者で顕著であり、低値の者には、RBV中止が適切かもしれない。IFN関連の副作用は、RBV中止群63%、PEG-IFN α -2a+RBV併用群66%にみられた
コメント	RVRとなった者について、その後のRBVを中止する(PEG-IFN α -2a単独とする)場合の治療効果を比較したものである。ウイルス量が700,000IU/mL未満かつRVRとなった者は、途中でRBVを中止してPEG-IFN α -2a単独で治療を継続しても、治療効果は劣らないという結論は、一つの可能性として考えられる

論文	161
著者	Bressler B, Wang K, Grippo JF, Heathcote EJ.
題名	Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alpha-2a (40KD) (PEGASYS).
雑誌	Br J Clin Pharmacol
巻(号): ページ	67(3): 280-287
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・単一施設)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン併用療法 (180 μ g/週投与群と270 μ g/週投与群の比較)
対象数	180 μ g/週投与群 20人 270 μ g/週投与群 20人
対象地域	カナダ(トロント)
対象集団の特性 (性・年齢など)	180 μ g/週投与群: 男性12人、女性8人、平均年齢47.3歳、平均体重99.0kg (BMI 34.0) 270 μ g/週投与群: 男性14人、女性6人、平均年齢44.3歳、平均体重98.0kg (BMI 31.4)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の肥満者(BMI 30以上)で、妊娠の可能性がなく、前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者(肝硬変なし) 除外基準: 他の論文中に記載してある リクルート期間: 2002年8月~2004年3月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、180 μ g/週投与群14人/20人(70%)、270 μ g/週投与群15人/19人(79%)であった。遺伝子型1型に限定すると、SVRは180 μ g/週投与群8人/14人(57%)、270 μ g/週投与群10人/14人(71%)であった。重篤な副作用は4人、うち180 μ g/週投与群で心筋梗塞、肺炎、270 μ g/週投与群で虫垂炎、重度の過敏症がみられた
コメント	肝硬変がなく、BMI 30以上の肥満者について、特に遺伝子型1型の場合、PEG-IFN α -2a投与量を270 μ g/週に引き上げるとは、治療成績を改善するかもしれないとする著者の結論は、一つの可能性として受け入れられると思われる。ただし、対象数が少ないため、この結論だけで断定することは困難である

論文	162
著者	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team.
題名	Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	360(18): 1839-1850
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(国際多施設共同・部分的二重盲検・プラセボ対照、フェーズIIb 臨床試験)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 (さらにテラプレビル併用との組み合わせ)
対象数	334人: 対照群含め4群に分類 T12PR24群(テラプレビルとPEG-IFN α -2a+RBV併用12週後、PEG-IFN α -2a+RBV12週 合計24週) 81人 T12PR12群(テラプレビルとPEG-IFN α -2a+RBV併用12週) 82人 T12P12群(テラプレビルとPEG-IFN α -2a併用12週) 78人 PR48群(対照群: PEG-IFN α -2a+RBV48週、12週はプラセボ併用) 82人
対象地域	フランス、ドイツ、イギリス、オーストリア: 28医療センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	HCV遺伝子型1型の未治療患者 T12PR24群: 男性54人、年齢中央値46歳、BMI中央値24 T12PR12群: 男性49人、年齢中央値44歳、BMI中央値23 T12P12群: 男性43人、年齢中央値45歳、BMI中央値24 PR48群: 男性46人、年齢中央値45歳、BMI中央値24
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~65歳の前治療のないALT値が正常または異常であるC型慢性肝炎患者(1型) 除外基準: 試験開始前2年以内に組織学的肝硬変と診断された患者 2006年8月2日~2007年1月17日 登録
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度 SVR: HCV-RNA検査 有害事象: 身体学的検査、血液・生化学検査など
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界30IU/mL)
結果	死亡0人。重篤な有害事象0人。SVR 46.3%(38人/82人) SVRは、T12PR12群とT12P12群を合わせた群48%、一方PR48(対照)群46%で有意差を認めなかった。T12PR12群のSVR60%はT12P12群のSVR36%に比し高率だった(P=0.003)。T12PR24群はSVR69%で、PR48群に比し高率だった(P=0.004) 不利益については、テラプレビル投与群では対照群に比し搔痒、皮疹を多く認めた。Grade3皮疹はテラプレビル投与群3~7%に対し、対照群では認めなかった。また、T12PR12およびT12PR24群のうち7%が皮疹にて治療を中止した。治療開始12週経過時点のヘモグロビン値低下は対照群3.0g/dLに対し、テラプレビル投与群では3.1-3.9g/dLだった。他の有害事象には群間で差がなかった。有害事象全体による治療中止はテラプレビル投与群12%、対照群7%であった
コメント	HCV遺伝子型1型の未治療患者に対するテラプレビル併用治療でT12PR24レジメンは従来のPR48レジメンより高いSVRであった。またRBV併用を含まないレジメンではSVRが低かった。以上の著者らの結論は受け入れ可能である

論文	163
著者	Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M.
題名	A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C.
雑誌	Am J Gastroenterol
巻(号): ページ	104(1): 70-75
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法 [標準治療群と、ウイルス陰性化後44週(最大68週)まで治療延長する群を比較]
対象数	113人(標準治療群56人、治療延長群57人)
対象地域	福岡県・久留米大学医学部消化器内科
対象集団の特性 (性・年齢など)	遺伝子型1b型感染者 標準治療群: 男性26人、女性30人、平均年齢55.3歳、BMI 23.1 治療延長群: 男性30人、女性27人、平均年齢54.6歳、BMI 23.4
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	20~75歳のALT値が異常であるC型慢性肝炎(1b型)・肝硬変患者 除外基準: 他の遺伝子型、HBs抗原陽性、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、非代償性肝硬変、肝細胞がん、血小板数 $80,000/\text{mm}^3$ 未満、白血球数 $2,500/\text{mL}$ 未満、ヘモグロビン値 12g/dL 未満 リクルートの時期: 2005年1月~2006年6月 追跡期間: 投与終了後24週
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界 50IU/mL)
結果	SVRは、標準治療群20人/56人(36%)、治療延長群30人/57人(53%)で、有意差はなかった($P=0.07$)。ただし、治療開始16~24週にウイルス陰性となった者に限定すると、SVRは標準治療群1人/11人(9%)、治療延長群7人/9人(78%)で、有意差がみられた($P=0.005$)。副作用に伴う治療中断は、標準治療群7人/56人(12.5%)、治療延長群6人/57人(10.5%)で有意差はなかった($P=0.78$)
コメント	日本人を対象とした研究であり、一定の参考になる。有意差がみられなかった原因は、両群の予想されるSVRを30%と60%に設定したためである。したがって、サンプル数不足が問題となるが、ウイルス陰性化から、さらに44週の治療延長をすることにより、治療効果を高められる可能性があると思われる。ただし、安全性を含め、さらなる研究が必要と思われる

論文	164
著者	Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A.
題名	Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial.
雑誌	Ann Intern Med
巻(号): ページ	150(8): 528-540
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・国際共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 A群: 360 μ g/週 $\times$ 12週+180 μ g/週 $\times$ 60週、計72週 B群: 360 μ g/週 $\times$ 12週+180 μ g/週 $\times$ 36週、計48週 C群: 180 μ g/週 $\times$ 72週、計72週 D群: 180 μ g/週 $\times$ 48週、計48週
対象数	942人(A群317人、B群156人、C群156人、D群313人)
対象地域	北米、ブラジル、カナダ、ヨーロッパ: 106医療センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	A群: 男性64%、平均年齢48.1歳、平均体重81.5kg B群: 男性60%、平均年齢48.8歳、平均体重81.1kg C群: 男性69%、平均年齢49.4歳、平均体重81.2kg D群: 男性68%、平均年齢48.5歳、平均体重80.9kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の前治療(PEG-IFN α -2b+RBV併用)無効のC型慢性肝炎・肝硬変患者(代償性) 除外基準: A型またはB型肝炎・HIV感染、HCV以外の慢性肝疾患、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、妊娠中、授乳中、前治療で血液学的理由の副作用で中断、原発性肝細胞がん、6カ月以内の抗ウイルス薬・抗がん剤・免疫抑制剤の服用、非代償性肝疾患、精神疾患、発作・抗けいれん薬の服用、免疫系疾患、呼吸器系疾患、重篤な心疾患、臓器移植、クレアチニン値異常 リクルートの時期: 2003年9月~2005年4月 追跡期間: 2007年2月終了
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、A群52人/317人(16%)、B群11人/156人(7%)、C群22人/156人(14%)、D群27人/313人(9%)であった。A群はD群と比べて、相対危険度(治療成績)が1.8倍(95%CI: 1.32-3.02, P<0.001)で有意にSVRが増加していた。なお、12週までにウイルス消失した者は、A群+B群21%、C群+D群13%であり、この12週でウイルス消失した群ではSVR49%(77人/157人)で、12週でウイルス消失しなかった群4%(32人/719人)より高かった 重篤な有害事象は、A群37人(12%)、B群6人(4%)、C群18人(12%)、D群20人(6%)にみられた。うち、脳動脈破裂による死亡が1人みられた(治療と無関係と解釈)。治療中断は、72週群(A群+C群)の方が48週群(B群+D群)よりも有意に高かった(P=0.002)
コメント	前治療(PEG-IFN α -2b+RBV併用)無効のC型慢性肝炎・肝硬変患者(非代償性除く)に対して、再治療(PEG-IFN α -2a+RBV併用)の効果を検証したものである。全体的なSVRは低いものの、再治療時、12週までにウイルス消失した者については、改善する見込みがあるとする著者らの主張は受け入れ可能である。ただし、治療期間の延長は副作用の増加をもたらす点も示されており、十分に吟味する必要があると思われる

論文	165
著者	Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K.
題名	Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial.
雑誌	J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	24(3): 366-371
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法(PEG-IFN α -2b、1 μ g/kgと1.5 μ g/kgの比較)
対象数	53人(PEG-IFN α -2b 1 μ g/kg群26人、PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg群27人)
対象地域	広島県 6医療センター(大学病院、市立病院、済生会、県立病院、赤十字病院、クリニック)
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性24人、年齢中央値(57歳、55歳)、平均体重57kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	20歳以上の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(2型)・肝硬変患者 除外基準: 小柴胡湯による治療、自己免疫性肝疾患、IFN過敏、ワクチン等生物由来製剤の過敏症、非代償性肝硬変、原発性肝細胞がん、その他のがん、精神疾患、妊娠中、授乳中、研究者が不適切と判断した者 リクルートの時期: 2006年2月~2007年10月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、1 μ g/kg群10人/26人(38.5%)、1.5 μ g/kg群20人/27人(74.1%)、有意差がみられた(P=0.013)。治療脱落は、1 μ g/kg群2人/26人(7.7%)、1.5 μ g/kg群2人/27人(7.4%)で、差はなかった。主な副作用は、1 μ g/kg群で血小板数減少1人、疲労1人、1.5 μ g/kg群で好中球数減少1人、疲労3人であった
コメント	未処置の遺伝子型2型のC型慢性肝炎患者に対して、PEG-IFN α -2b投与量を1 μ g/kgよりも、1.5 μ g/kgとする方が治療成績が優れているとする結論は受け入れ可能である

論文	166
著者	Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Van Vlierberghe H, Mulkay JP, Lasser L, Brenard R, Horsmans Y, Michielsens P, Laureys A, Nevens F.
題名	Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients.
雑誌	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	30(4): 352-363
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、アマンタジン(AMA)併用群とAMA併用なし群で比較]
対象数	AMA併用群 316人 AMAなし群 314人
対象地域	ベルギー(大学病院および大学病院以外の施設を含む37医療センター)
対象集団の特性 (性・年齢など)	AMA併用群: 男性189人、女性127人、平均年齢43.74歳、平均体重73.02kg AMAなし群: 男性173人、女性141人、平均年齢45.48歳、平均体重73.12kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎患者(非代償性肝硬変を除く) 除外基準: 妊娠の可能性、6カ月以内の抗ウイルス剤・抗がん剤・免疫抑制剤の服用、 HCV以外の肝疾患、精神疾患、てんかん、心不全、甲状腺疾患、重度の網膜症、その 他の重篤な疾患、悪性新生物、研究者が不適切と判断した者、HAV感染、ヘモグロビン 値低下、好中球数減少、血小板数減少、クレアチニン値異常
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、AMA併用群193人/316人(61.1%)、AMAなし群192人/314人(61.1%)で有意差はな かった(P=1.000)。AMA併用群79人/316人(25%)、AMAなし群88人/314人(28.03%)が早期 に治療中断となった(P=0.417)
コメント	PEG-IFN α -2a+RBV併用療法に、さらにAMAを追加する必要はないとする著者らの結論 は受け入れ可能である

論文	167
著者	McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team.
題名	Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	361(6): 580-593
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α + リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFN α -2b標準投与群、PEG-IFN α -2b少量投与群、PEG-IFN α -2a標準投与群の比較)
対象数	3,070人: 下記の3群に分類 PEG-IFN α -2b標準投与群(PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週、RBV800~1,400mg/日) 1,019人 PEG-IFN α -2b少量投与群(PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg/週、RBV800~1,400mg/日) 1,016人 PEG-IFN α -2a投与群(PEG-IFN α -2a 180 μ g/週、RBV1,000~1,200mg/日) 1,035人
対象地域	アメリカ 118医療センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	患者の主体は40代男性、黒人18.6%、平均体重83.4kg(基本的特性は3群間で均等) PEG-IFN α -2a投与群はPEG-IFN α -2b投与群に比し、1日当たりRBV投与量の平均、中央値とも高かった
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の代償性肝疾患、HCV遺伝子型1型感染かつ血漿HCV-RNA検出可。HCVに対し未治療。好中球数1,500/mm ³ 以上、血小板数80,000/mm ³ 以上、ヘモグロビン値12g/dL以上(女性)、13g/dL以上(男性) 除外基準: HIVやHBVの共感染、他の肝疾患、糖尿病コントロール不良(糖化ヘモグロビン>8.5%)、肥満(体重>125kg)、重度うつ、重度の精神疾患、物質依存 リクルートの時期: 2004年3月~2006年6月 追跡期間: 各群治療終了後24週まで
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度 持続的RNA陰性化率(SVR: 治療終了後24週時点でHCV-RNA未検出)、再発率(治療終了時HCV-RNA陰性後、観察期に再出現)、安全性、有害事象など
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界27IU/mL) 有害事象: WHO grading systemに沿って評価
結果	SVRは3群間で同等であった: PEG-IFN α -2b標準投与群39.8%、PEG-IFN α -2b少量投与群38.0% (2群間 P=0.20, 推定差1.8%, 95%CI: -2.3 - 6.0)、PEG-IFN α -2a投与群40.9%(PEG-IFN α -2b標準投与群との間 P=0.57, 推定差-1.1%, 95%CI: -5.3 - 3.0)。再発率は、PEG-IFN α -2b標準投与群23.5%(95%CI: 19.9-27.2)、PEG-IFN α -2b少量投与群20.0%(95%CI: 16.4-23.9)、PEG-IFN α -2a投与群31.5%(95%CI: 27.9-35.2) 不利益: 有害事象はインフルエンザ様症状、貧血、好中球減少、うつなど。重篤なものは各群8.6~11.7%、内容や頻度は群間で同様であった。治療中止は、貧血2.1~5.9%、好中球減少2.1~3.8%、うつ1.8~2.6%。治療開始以降の死亡12人、うち2人(自殺、心筋梗塞)は治療薬との関連が想定された
コメント	HCV遺伝子型1型感染者に対する当該3種類の治療法は、SVRや忍容性において有意差を認めなかったという結論は受け入れ可能である

論文	168
著者	Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, Rawlinson W, Desmond PV, Marks PS, Yoshihara M, Rizkalla B, Depamphilis JK, Dore GJ; Chariot Study Group.
題名	Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	50(4): 1045-1055
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル・国際多施設共同)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 (治療開始12週までPEG-IFN α -2a 360 μ g/週、以降180 μ g/週投与群と、180 μ g/週投与群の比較)
対象数	360 μ g/週(12週まで)群 433人 180 μ g/週群 438人
対象地域	オーストラリア、ニュージーランド、タイ、アルゼンチン、メキシコ、カナダ
対象集団の特性 (性・年齢など)	360 μ g/週(12週まで)群: 男性298人、女性135人、平均年齢43.6歳、平均体重77.3kg 180 μ g/週群: 男性285人、女性153人、平均年齢43.3歳、平均体重78.7kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~75歳のALT値異常・正常含むC型慢性肝炎(1型)・代償性肝硬変患者 除外基準: 遺伝子型1型以外、HBV感染、HIV感染、非代償性肝疾患、肝細胞がんの証拠、HCV以外の慢性肝疾患、6カ月以内の抗ウイルス薬・抗がん剤・免疫抑制剤の服用、妊娠の可能性、授乳中、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値低下、クレアチニン値異常、精神疾患、免疫系疾患、重度の慢性疾患、薬物・アルコール中毒、インフォームドコンセントで同意しなかった者 リクルートの時期: 2004年8月開始、2006年中頃から地域拡大(登録: 2004年9月~2007年2月)
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界15IU/mL)
結果	SVRは、360 μ g/週(12週まで)群230人/433人(53%)、180 μ g/週群219人/438人(50%)で差はなかった(P=0.29) 重度の有害事象は360 μ g/週(12週まで)群105人/431人(24%)、180 μ g/週群112人/435人(26%)、重篤な有害事象は360 μ g/週(12週まで)群46人/431人(11%)、180 μ g/週群45人/435人(10%)で差はなかった。動脈解離による死亡が両群1人ずつみられた。有害事象に由来するPEG-IFN α -2a投与量の変更は、360 μ g/週(12週まで)群119人/433人(27%)、180 μ g/週群45人/438人(18%)であった
コメント	C型慢性肝炎(1型)患者に対して、治療開始12週までのPEG-IFN α -2a投与量を増加することで、治療効果に違いがみられるかどうかを検証した大規模な研究である。治療開始12週までのウイルス消失率には差がみられたものの、SVRに差はみられなかったという結論は妥当であると思われる

論文	169
著者	Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB.
題名	Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	136(3): 856-862
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験 (検査室の評価者は目隠し、参加者・研究者はオープン)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 ①PEG-IFN α -2a+RBV併用療法 48週群(PEG-IFN+RBV群) ②ニタゾキサニド(NTZ)単独 治療開始12週まで、PEG-IFN α -2a+NTZ併用療法 残り36週群(PEG-IFN+NTZ群) ③NTZ単独 12週、PEG-IFN α -2a+RBV+NTZ併用療法 残り36週群(PEG-IFN+RBV+NTZ群) 以上、3群での比較
対象数	PEG-IFN+RBV群 40人 PEG-IFN+NTZ群 28人 PEG-IFN+RBV+NTZ群 28人
対象地域	エジプト 2大学病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN+RBV群: 男性36人、女性4人、平均年齢40歳、BMI(中央値)28 PEG-IFN+NTZ群: 男性25人、女性3人、平均年齢37歳、BMI(中央値)27 PEG-IFN+RBV+NTZ群: 男性27人、女性1人、平均年齢37歳、BMI(中央値)25
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上で前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(4型)・肝硬変患者 除外基準: 過去にIFN治療失敗、治療薬や経口避妊薬の内服不可、他の肝疾患、HBV感染、アルコール依存症、ヘモグロビン異常症、コントロール不良の糖尿病など 研究期間: 2006年8月~2008年2月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週でAbbott m2000(lower limit of detection=12IU/mL)とBayer Versant v. 3.0(lower limit of detection=615IU/mL)の両方で陰性であればSVRとした
結果	1) SVRはPEG-IFN+RBV群20人/40人(50%)、PEG-IFN+NTZ群17人/28人(61%)、PEG-IFN+RBV+NTZ群22人/28人(79%)であった。PEG-IFN+RBV標準治療群と比較して、PEG-IFN+NTZ群では有意差なし、PEG-IFN+RBV+NTZ群では有意差がみられた(P=0.023) 2) 重篤な有害事象としてはPEG-IFN+RBV群で入院を要する発熱1人、PEG-IFN+NTZ群で交通事故による死亡1人であった。全体で8人が有害事象のため治療を中止した(PEG-IFN+RBV群5人、PEG-IFN+NTZ群3人)。その他、主に好中球数減少による治療薬減量11人(PEG-IFN+RBV群5人、PEG-IFN+NTZ群4人、PEG-IFN+RBV+NTZ群2人)
コメント	C型慢性肝炎(4型)患者に対して、治療開始12週までをNTZ単独、残り36週をPEG-IFN α -2a+RBV+NTZ併用により治療することで、通常よりも治療成績が向上するかもしれないとする著者らの主張は一つの可能性として考えられる。顕著な副作用の増加はみられていないが、副作用を含め、さらなる検討が必要と思われる

論文	170
著者	Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, Bonkovsky HL, Bengtsson L, Chandorkar G, Harding M, McNair L, Aalysen M, Alam J, Kauffman R, Gharakhanian S, McHutchison JG; MERimepodib TRiple cOmbination Study Group.
題名	Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	50(6): 1719-1726
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験(多施設共同・二重盲検、フェーズIIb臨床試験)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [PEG-IFN α -2a+RBV併用療法に、メリメポディブ(MMPD)50mg、100mg、プラセボを追加した3群で比較]
対象数	プラセボ群 117人 MMPD50mg群 119人 MMPD100mg群 118人
対象地域	北米 62医療センター
対象集団の特性 (性・年齢など)	プラセボ群: 男性69.2%、平均年齢50.0歳、平均体重89.7kg MMPD50mg群: 男性60.5%、平均年齢48.9歳、平均体重88.2kg MMPD100mg群: 男性64.4%、平均年齢49.3歳、平均体重85.5kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~70歳の前治療(PEG-IFN α +RBV併用)無効のC型慢性肝炎(1型)・肝硬変患者(治療開始12週までに治療応答しなかった、12週で2-log以内の低下に収まっていた、または24週でHCV-RNAが検出された) 除外基準: 再燃、ブレイクスルー、PEG-IFN α 禁忌、RBV禁忌、妊娠の可能性、アルコール・薬物中毒、健康状態が治療・安全上適さない者 研究期間: 2004年7月~2006年10月(METRO Study)
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界30IU/mL、10IU/mL)
結果	SVRは、MMPD50mg群6人/107人(6%)、MMPD100mg群5人/112人(4%)、プラセボ群5人/104人(5%)で、有意差はみられなかった(P=0.8431) 重篤な有害事象は、MMPD50mg群4人、MMPD100mg群6人、プラセボ群5人にみられた
コメント	過去にPEG-IFN α +RBV併用療法が無効であったC型慢性肝炎(1型)に対して、PEG-IFN α +RBV+ MMPD併用療法の効果を比較した研究である。MMPDを追加投与、投与量を増加しても、効果に差がなかったという本論文の結論は受け入れ可能である

論文	171
著者	Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T.
題名	Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response.
雑誌	Liver Int
巻(号): ページ	29(1): 120-125
発行年	2009
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 [治療開始4週までにウイルス消失(RVR)者に対して、8週まで治療する群と24週まで治療する群に無作為に割り付け、治療期間短縮の効果を比較]
対象数	RVRで8週まで治療群 15人 RVRで24週まで治療群 17人 (非RVRで24週まで治療群 28人)
対象地域	日本
対象集団の特性 (性・年齢など)	男性24人、女性37人、平均年齢56.7歳、前治療なし/あり=40人/21人、平均体重59.1kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のない、または無効・再燃のC型慢性肝炎(2型) 2006年1~6月登録
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後、最大6か月までにHCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	RVRは32人/60人(53.3%)でみられた。SVRは、RVRで8週まで治療群5人/15人(33.3%)、RVRで24週まで治療群14人/17人(82.4%)で、有意差がみられた(P=0.0140)。また、非RVRで24週まで治療群では、SVR15人/28人(53.6%)であった
コメント	無作為に割り付けた2群の詳細情報が不明、研究上限界があるため、断定することは困難である。前治療無効および未治療のC型慢性肝炎(2型)において、PEG-IFN α -2b+RBV併用療法によりRVRとなった者について、治療期間を8週まで短縮することは再燃を増加させるという著者の主張は受け入れ可能である

論文	172
著者	Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G.
題名	Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	138(1): 116-122
発行年	2010
研究デザイン	無作為化比較対照試験(単一施設・オープンラベル)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 (PEG-IFN α -2a+RBV併用群とPEG-IFN α -2b+RBV併用群の比較)
対象数	PEG-IFN α -2a+RBV併用群 160人 PEG-IFN α -2b+RBV併用群 160人
対象地域	イタリア(ナポリの病院)
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2a群: 男性81人、女性79人、平均年齢51.3歳、平均体重70.4kg PEG-IFN α -2b群: 男性94人、女性66人、平均年齢48.9歳、平均体重69.9kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上の前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1~4型)・肝硬変患者 除外基準: 妊娠の可能性、飲酒、ヘモグロビン値低下、好中球数減少、クレアチニン値異常、HBV感染、HIV感染、HCV以外の肝疾患、代償性肝疾患、うつ病・精神疾患、がん、重篤な心疾患・呼吸器疾患・腎疾患、進行している糖尿病、網膜症を含む血管合併症を伴う重度の高血圧 2004年3月~2006年12月登録
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50 IU/mL)
結果	SVRは、PEG-IFN α -2a群110人/160人(68.8%)、PEG-IFN α -2b群87人/160人(54.4%)で有意差がみられた(P=0.008)。この違いは、肝硬変がない、HCV-RNA量が多い(500,000IU/mL以上の)者で顕著にみられた 治療中断は全体で26人/320人(8.6%)でみられ、遺伝子型1・4型では、PEG-IFN α -2a群3人/93人(3.2%)、PEG-IFN α -2b群13人/93人(14%)、遺伝子型2・3型では、PEG-IFN α -2a群1人/67人(1.5%)、PEG-IFN α -2b群9人/67人(13.4%)であった
コメント	単一施設の結果であるという限界があるものの、比較的規模の大きな研究であり、(小規模な)先行研究でも類似の結果が得られていることから、PEG-IFN α -2a+RBV併用群は、PEG-IFN α -2b+RBV併用群よりも(副作用は同程度で)治療効果が優れているとする著者らの結論は受け入れ可能であり、今後の検討に値するものと考えられる

論文	173
著者	Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA.
題名	Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study.
雑誌	Clin Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	8(1): 66-71.e1
発行年	2010
研究デザイン	無作為化比較対照試験(多施設共同・オープンラベル)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン併用療法 (治療開始12週までのPEG-IFN α -2b投与量について、高用量群3.0 μ g/kg、標準用量群1.5 μ g/kgの比較。12週以降は標準用量群と同じ)
対象数	610人(高用量群299人、標準用量群311人)
対象地域	北米の大学病院、全米46地域病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	高用量群: 男性49.7%、平均年齢45歳、平均体重84.5kg 標準用量群: 男性50.3%、平均年齢45歳、平均体重84.87kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1・4型)・肝硬変患者(Child-Pugh分類 A)除外基準: ヘモグロビン値異常、白血球数異常、好中球数異常、血小板レベル異常、ビリルビンレベル異常、クレアチニン値異常、アルブミン値異常。HCV遺伝子型1・4型以外、抗ウイルス治療歴、Child-Pugh分類 A以外の非代償性肝疾患、その他の肝疾患(HBV感染、ヘモクロマトーシス、 α 1アンチトリプシン欠損症、ウィルソン病、自己免疫性肝炎、アルコール性肝疾患)、肝細胞がん、HIV感染、妊娠、重度のうつ症のような精神状態、中枢神経系の損傷、発作性疾患、12カ月以内の心臓血管系機能不全、コントロール不全の糖尿病、慢性呼吸器系疾患、重度の網膜異常、治療を要する免疫学的疾患、ステロイド全身投与、痛風、6カ月以内の薬物乱用 2002年3月~2005年3月登録
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした
結果	SVRは、高用量群96人/299人(32%)、標準用量群92人/311人(29%)で差はなかった(P=0.434)。重篤な有害事象はみられなかった。有害事象の発生頻度で、皮膚所見(発疹)以外に、2群間で差はみられなかった
コメント	比較的大規模数を対象とし、SVR12%改善を前提として設計された研究である。誘導的に治療開始12週までのPEG-IFN α -2b投与量を増加させても、C型慢性肝炎(1・4型)に対する治療効果は高まらないとする著者らの主張は受け入れ可能である

論文	174
著者	Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, Hamdy L.
題名	Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance.
雑誌	Liver Int
巻(号): ページ	30(3): 447-454
発行年	2010
研究デザイン	無作為化比較対照試験(検査室の評価者は目隠し)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、ピオグリタゾン(インスリン増感剤)を併用した場合の治療効果を比較]
対象数	PEG-IFN α -2b+RBV+ピオグリタゾン併用群 48人 PEG-IFN α -2b+RBV併用群 49人
対象地域	エジプト・ミニヤー大学病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	ピオグリタゾン併用群: 女性14人(29.2%)、平均年齢40歳、BMI 28.63 標準治療群: 女性15人(30.6%)、平均年齢37歳、BMI 28.4
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18歳以上で前治療のないC型慢性肝炎(4型)・肝硬変患者 除外基準: AHAに基づく糖尿病診断、非代償性肝硬変、その他の原因による肝疾患、HBV感染、HIV感染、マンソン住血吸虫感染、自己免疫疾患、6カ月以内の多飲酒、健康状態に重篤な影響を及ぼす場合、悪性新生物 研究期間: 2007年2月~2009年4月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界12 IU/mL)
結果	SVRは、ピオグリタゾン併用群29人/48人(60.4%)、標準治療群19人/49人(38.7%)で、有意な差がみられた(P=0.04) 有害事象に起因する治療中断は、ピオグリタゾン併用群3人、標準治療群4人にみられた
コメント	PEG-IFN α -2b+RBV+ピオグリタゾン併用療法の効果を検証したものである。対象数が少ない、プラセボを用いていない、目隠しが十分ではないなど、いくつかの研究の限界がある。したがって、ピオグリタゾンを追加しインスリン抵抗性を改善することが、SVRを改善する可能性があるという著者らの結論について可能性は否定できないが、さらなる研究によって検証していく必要があると思われる

論文	175
著者	Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F; Club Epatologi Ospedalieri (CLEO) Group.
題名	Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial.
雑誌	BMC Gastroenterol
巻(号): ページ	10:21
発行年	2010
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法 [治療開始4週までにウイルス消失(RVR)となった者について、治療期間12週で打ち切りと24週まで実施の効果を比較]
対象数	12週まで治療群 72人 24週まで治療群 71人 非RVR 24週まで治療群 67人
対象地域	イタリア
対象集団の特性 (性・年齢など)	RVR: 男性116人(81%)、平均年齢42歳、BMI 24 非RVR: 男性54人(80%)、平均年齢45歳、BMI 25
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療なし、または無効・再燃のALT値が異常であるC型慢性肝炎(2・3型)・肝硬変患者 除外基準: 過去6カ月以内の薬物中毒・アルコール乱用、精神疾患、非代償性肝硬変、HIV感染、HBV感染、妊娠中、授乳中、腎機能障害、HCV以外が原因の肝疾患 研究期間: 2006年7月~2008年1月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、12週まで治療群60人/72人(83%)、24週まで治療群53人/71人(75%)であった。また非RVRでは、SVR33人/67人(49%)であった 有害事象による治療中断は、12週まで治療群0人/72人(0%)、24週まで治療群5人/71人(7%)であった。また、非RVRでは7人/67人(10%)であった
コメント	C型慢性肝炎(2・3型)患者において、治療開始4週までにウイルス消失(RVR)となった者で、治療期間を12週で打ち切りと、24週まで実施の場合の効果を比較したものである。著者らは、両者の治療効果は同等であると述べているが、無作為に割り付けた群の患者基本特性が示されていないため同一かどうか不明、対象数が十分でない、SVRの差が治療中断に関係している可能性が高い点を考慮すると、同等であると断定することは困難と思われる

論文	176
著者	Méndez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Morán S, Juarez JA, Chung RT, Dehesa-Violante M.
題名	A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients.
雑誌	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	55(9): 2629-2635
発行年	2010
研究デザイン	無作為化比較対照試験
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 [さらに、アマンタジン(AMA)を追加した場合の効果を比較]
対象数	PEG-IFN α -2a+RBV併用群 63人 PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用群 61人
対象地域	メキシコ・地域病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	ラテンアメリカまたはヒスパニック系 PEG-IFN α -2a+RBV併用群: 男性26人、女性37人、平均年齢46.2歳、平均体重70.41kg PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用群: 男性29人、女性32人、平均年齢44歳、平均体重74.43kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	前治療のないALT値が異常である慢性肝炎(1型)・肝硬変患者(代償性) 除外基準: HCV以外の肝疾患、HIV感染、HBV感染、末期腎疾患、自己免疫疾患、非代償性肝疾患、門脈圧亢進症、ヘモグロビン値低下、血小板数減少、妊娠の可能性、精神疾患、新生物疾患、重度の心疾患、アルコール・薬物中毒、避妊薬服用 研究期間: 2003年3月~2005年6月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、PEG-IFN α -2a+RBV併用群25人/63人(39.7%)、PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用群26人/61人(42.6%)で差がなかった(P=0.561) 有害事象による治療中断は、PEG-IFN α -2a+RBV併用群5人/63人(7.9%)、PEG-IFN α -2a+RBV+AMA併用群6人/61人(9.8%)であった
コメント	標準治療にさらにAMAを追加した場合の効果を検証したものである。AMAを追加しても、治療効果は変わらないとする著者らの主張は受け入れ可能である

論文	177
著者	Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M.
題名	Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C.
雑誌	Gastroenterology
巻(号): ページ	138(1): 108-115
発行年	2010
研究デザイン	無作為化比較対照試験(オープンラベル) (製薬会社からの資金提供なしで実施。ただし、著者のうち数名は製薬会社から研究資金を受けた経験がある)
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a+リバビリン(RBV)併用療法 PEG-IFN α -2b+RBV併用療法
対象数	PEG-IFN α -2a群 212人 PEG-IFN α -2b群 219人
対象地域	イタリア(ミラノの大学病院)
対象集団の特性 (性・年齢など)	PEG-IFN α -2a群: 男性128人(60.4%)、平均年齢51.6歳、平均体重72.2kg PEG-IFN α -2b群: 男性120人(54.8%)、平均年齢52.8歳、平均体重68.9kg
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	18~70歳で前治療のないALT値が異常であるC型慢性肝炎(1~4型)・肝硬変患者 除外基準: 持続的ALT正常値、貧血(ヘモグロビン値: 女性12g/dL以下、男性13g/dL以下)、白血球数 $2,500/\text{mm}^3$ 以下、好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以下、血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ 以下、血清クレアチニン値が正常上限1.5倍超、他の肝疾患、HIV感染、自己免疫疾患、一般にIFNやRBV投与禁忌 研究期間: 2003年9月~2007年6月
評価指標	SVR(ウイルス学的著効)および有害事象の頻度
評価指標の把握方法	治療終了後24週に、HCV-RNAが検出されない場合をSVRとした(検出限界50IU/mL)
結果	SVRは、PEG-IFN α -2a群140人/212人(66%)、PEG-IFN α -2b群119人/219人(54%)で有意差がみられた($P=0.02$)。遺伝子型1型のSVRは、PEG-IFN α -2a群44人/91人(48%)、PEG-IFN α -2b群28人/87人(32%)で有意差がみられた($P=0.04$)。遺伝子型2型のSVRは、PEG-IFN α -2a群66人/69人(96%)、PEG-IFN α -2b群61人/74人(82%)で有意差がみられた($P=0.01$)。遺伝子型3型のSVRは、PEG-IFN α -2a群22人/34人(65%)、PEG-IFN α -2b群22人/32人(69%)で有意差はみられなかった($P=0.9$)。遺伝子型4型のSVRは、PEG-IFN α -2a群44%、PEG-IFN α -2b群31%で有意差はみられなかった($P=0.5$) 重篤な有害事象は、PEG-IFN α -2a群1%、PEG-IFN α -2b群1%であった。治療中断は、PEG-IFN α -2a群18人(8%)、PEG-IFN α -2b群23人(11%)で差はなかった($P=0.6$)
コメント	単一施設の結果であるという限界があるものの、比較的大規模な研究であることから、PEG-IFN α -2a+RBV併用群は、PEG-IFN α -2b+RBV併用群よりも治療効果が優れているとする著者らの結論は受け入れ可能であり、今後の検討に値するものと考えられる

論文	178
著者	南 達也, 岸川孝弘, 佐藤雅哉, 建石良介, 吉田晴彦, 小池和彦.
題名	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の死亡率および重篤な合併症についてのシステマティック・レビュー.
雑誌	肝臓
巻(号): ページ	52(Suppl1): A157
発行年	2011
研究デザイン	システマティック・レビュー
治療方法	ペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリン(RBV)併用療法
対象数	20,072人 PEG-IFN α -2a: 12,139人 PEG-IFN α -2b: 7,933人
対象地域	限定なし
対象集団の特性 (性・年齢など)	PubMed、EMBASE、Cochrane Libraryを用いて検索
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	PEG-IFN+RBV併用療法を施行したアームを有する無作為化比較対照試験を抽出し、システマティック・レビューを行った
評価指標	死亡率、重篤な合併症発症率、SVR(ウイルス学的著効)
評価指標の把握方法	粗症例数、粗イベント数を用いて集計
結果	SVRは、PEG-IFN α -2a 46.5%(95%CI: 45.5-47.4)、PEG-IFN α -2b 43.3%(95%CI: 42.2-44.4) 重篤な合併症は、全体5.19%(95%CI: 4.87-5.52)、PEG-IFN α -2a 6.49%、PEG-IFN α -2b 3.4%であった。死亡33人、死亡率0.17%(95%CI: 0.12-0.24)、そのうち治療関連死亡率0.043%(95%CI: 0.018-0.084)であった
コメント	無作為化比較対照試験に限定し検索しているが、研究の質を評価したか不明、対象数がPEG-IFN α -2aとPEG-IFN α -2bで異なり、単純に比較可能であるかどうかを読み取れない、小規模研究を除外する・しない場合で、報告された副作用の頻度に違いがあるかなど詳細な比較がされていないため、明確に結論を下すことはできない。しかし、重篤な合併症について、おおよその発症頻度を理解するための資料として、ある程度参考になるとと思われる

論文	179
著者	Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J, Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group.
題名	Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.
雑誌	N Engl J Med
巻(号): ページ	351(15): 1521-1531
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験(プラセボ対照・国際多施設共同・二重盲検) エンドポイント(病気の進行)到達またはHBe抗原セロコンバージョンが起きた場合には治療中止、エンドポイントに達した者にはオープンラベルでラミブジン(LMV)を1年間投与され、HBe抗原セロコンバージョンの患者は治療後も追跡され、もし血清学的に再発した場合にはオープンラベルでのLMV投与の選択も可能
治療方法	B型肝炎・肝硬変に対するLMV100mg/日の効果
対象数	651人(LMV治療436人、プラセボ215人)
対象地域	オーストラリア、中国、香港、マレーシア、ニュージーランド、フィリピン、シンガポール、台湾、タイ: 41施設
対象集団の特性 (性・年齢など)	LMV治療群: 男性370人(85%)、年齢中央値43歳、Child-Pughスコア5(78%)・6(17%)・7以上(5%)、肝線維化スコア4(40%)・5(29%)・6(31%) プラセボ群: 男性182人(85%)、年齢中央値44歳、Child-Pughスコア5(73%)・6(19%)・7以上(8%)、肝線維化スコア4(35%)・5(26%)・6(39%)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 6カ月以上のHBs抗原陽性、HBe抗原陽性あるいはHBs抗原陰性であるがHBV-DNAが検出されるかのいずれかで、かつ肝生検にて肝線維化スコア4以上 除外基準: 原発性肝細胞がん(腹部超音波検査、AFP値上昇)の疑い、ALT高値(10倍以上)、非代償性肝障害、自己免疫性肝炎、HCV感染、HDV感染、HIV感染、他の重篤な合併症(習慣性飲酒、コントロール不良の糖尿病、がんなど)、膵臓アミラーゼ・リパーゼ値が2倍以上上昇、血清クレアチニン値上昇、ヘモグロビン値8g/dL未満、白血球数1,500/mm ³ 未満、血小板数50,000/mm ³ 未満、過去6カ月以内の抗ウイルス剤治療歴、LMV治療歴、妊娠中
評価指標	プライマリーエンドポイント: “病気の進行”までの時間 “病気の進行”の定義は、Child-Pughスコア2点以上の悪化、敗血症を伴う細菌性腹膜炎、腎不全、胃または食道静脈瘤出血、肝細胞がん(HCC)発症、肝疾患関連死亡のいずれかが生じた場合
評価指標の把握方法	対象は、ベースライン、1カ月後、3カ月後、以降3カ月毎に、臨床的な非代償性肝障害や他の合併症について評価され、HBe抗原、HBe抗体、AFP、プロトロンビン時間も測定された。ベースラインと6カ月毎にHBs抗原、HBs抗体、肝超音波検査も施行された。1カ月以上の間隔をあげ、HBs抗原陰性が2回続けばHBs抗原セロコンバージョンと考えられた。また、ベースライン、1カ月、12カ月、24カ月、36カ月、48カ月、60カ月には中央の検査機関でHBV-DNA測定。YMDD突然変異については、ベースライン、年毎の受診、治療終了時に、PCR-RFLP法で測定。エンドポイントに達した者についてもYMDD突然変異を測定
結果	エンドポイントに到達72人: LMV治療群7.8%(34人/436人)、プラセボ群17.7%(38人/215人)、(HR: 0.45, P=0.001)。Child-Pughスコア悪化: LMV治療群3.4%(15人)、プラセボ群8.8%(19人)、(HR: 0.45, P=0.02)。HCC発症: LMV治療群3.9%(17人)、プラセボ群7.4%(16人)、(HR: 0.49, P=0.047)、1年以内のHCC発症例を除くとHCC発症のHR: 0.47, P=0.052となった LMV投与群49%にYMDD突然変異が起こり、変異を認めない例に比べChild-Pughスコア悪化が起きやすかった(7%, <1%) 二重盲検中の死亡はLMV治療群2人[リンパ腫(以前からあった)1人、心筋梗塞1人]。エンドポイント到達後の死亡は14人(HCC8人、肝不全6人)であった 不利益: 盲検期間中の重篤な副作用は、LMV治療群12%(54人)、プラセボ群18%(38人)。盲検期間後の死亡12人。合計すると、LMV治療群12人、プラセボ群4人が死亡した
コメント	線維化の進行したB型肝炎・肝硬変患者に対するLMV治療の効果を検証したものである。プラセボ群と比較して、疾患の進行をHR0.45倍(95%CI: 0.28-0.73)に抑えることができるという結論である。プラセボを用い、国際多施設共同研究として二重盲検で実施されたものであるが、利害関係があるグラクソ・スミスクラインの者が、研究設計、データ解析、著者、データの妥当性・完全性の検証委員会のメンバーとして関与し、支援を受けて実施された研究である。この点を考慮すると、効果を割り引いて考える必要があると思われる

論文	180
著者	Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, Wong BC, Fung J, Yuen JC, Lai CL.
題名	Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease.
雑誌	Antivir Ther
巻(号): ページ	12(8): 1295-1303
発行年	2007
研究デザイン	コホート研究
治療方法	症例群の適応・除外基準はHBe抗原陽性でラミブジン(LMV)使用下の非進行期慢性肝炎患者(血清アルブミン値>3.5g/mL、総ビリルビン値<1.5×ULN)
対象数	LMV治療群142人、対照群124人
対象地域	香港・大学病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	LMV治療群: 男性106人、女性36人、平均年齢33.9歳(20.2-54.4歳) 対照群: 男性90人、女性34人、平均年齢33.4歳(20.8-59歳)
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	HBe抗原陽性でLMV非使用下の非進行期慢性肝炎患者。20g以上/日のアルコール飲酒は除外 リクルート: 1994年6月~1997年8月31日に実施した3つの臨床トライアルの患者 対照群: 香港大学クイーンメアリー病院に1994年6月1日~1997年8月31日に来院したトライアルに参加しなかった60歳以下の患者
評価指標	肝硬変または原発性肝細胞がん発症
評価指標の把握方法	3~6カ月毎にHBV検査を実施
結果	LMV治療群は対照群と比べて、肝硬変あるいは原発性肝細胞がん発症が有意に少なかった(P=0.005)。YMDD変異は高率に起こった(経過8年で76.3%)。YMDD変異のないLMV治療群は、対照群ならびにYMDD変異のあるLMV治療群と比べて、肝機能低下が少なく、HBV-DNA低下やHBe抗原セロコンバージョン率が高かった。YMDD変異例でも対照群と比べて、肝硬変あるいは原発性肝細胞がん発症が有意に少なく(P=0.024)、HBV-DNA低下も大きかった(P=0.001)
コメント	対照群は、トライアルに参加しなかった者であり、無作為割付ではなく、グラクソ・ウエルカムがスポンサーとなっているなど、バイアスが入り込む可能性があるため、断定的な結論を得ることは難しい。しかし、少なくともLMVで治療する方がよいとする結論は受け入れ可能である

論文	181
著者	Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, Tzourmakliotis D, Manesis E, Hadziyannis SJ.
題名	Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine.
雑誌	Hepatology
巻(号): ページ	42(1): 121-129
発行年	2005
研究デザイン	ヒストリカル・コホート研究
治療方法	ラミブジン(LMV)またはインターフェロン(IFN) α 治療
対象数	LMV治療群 201人 IFN α 治療群 209人 無治療群 195人
対象地域	ギリシャ(アテネの4病院)
対象集団の特性 (性・年齢など)	LMV治療群: 男性167人、平均年齢52歳、肝硬変31.8% IFN α 治療群: 男性174人、平均年齢47歳、肝硬変27.3% 無治療群: 男性160人、平均年齢49歳、肝硬変34.9%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	HBe抗原陰性のB型慢性肝炎。HBs抗原陽性、肝酵素異常、血清HBV-DNA陽性、慢性肝炎または肝硬変(Child-Pugh A) 除外基準: 非代償性肝疾患、原発性肝細胞がん、HCV抗体陽性、HDV抗体陽性、HIV抗体陽性、肝移植、IFN α 以外の抗ウイルス薬服用歴、過去6カ月以内の抗ウイルス治療・免疫抑制療法歴、LMV治療開始後に核酸アナログ以外の抗HBV薬での治療 研究期間: 1997年1月~2001年12月
評価指標	生存率、イベントフリー生存率
評価指標の把握方法	最低3カ月毎にルーチン検査実施、最低6カ月毎にHBV-DNA量や生化学的に再燃を確認。肝硬変患者には、最低6カ月毎に超音波検査とAFP値測定を実施
結果	生存率について、LMV治療群は、IFN α 治療群と比較して有意差はなかった(P=0.11)。ただし、IFN α 治療に反応した者とは有意差がなく(P=0.68)、IFN α 治療に反応しなかった者(P=0.036)、および無治療群(P=0.04)とは差がみられた。イベントフリー生存率についても同様で、LMV治療群は、IFN α 治療群と比較して有意差はなかった(P=0.10)。ただし、IFN α 治療に反応した者とは有意差がなく(P=0.65)、IFN α 治療に反応しなかった者(P=0.02)、および無治療群(P=0.03)とは差がみられた
コメント	平均追跡期間や、背景要因として年齢やALT値に違いがみられる点などを考慮すると、単純に結果を比較することはできない。しかしながら、HBe抗原陰性のB型慢性肝炎に対するLMV治療は、生存率においてIFN α 治療と同程度で、治療しない場合よりも優れるという結論は受け入れ可能である

論文	182
著者	Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H.
題名	Comparison of Interferon and Lamivudine Treatment in Japanese Patients With HBeAg Positive Chronic Hepatitis B.
雑誌	J Med Virol
巻(号): ページ	79(9):1286-1292
発行年	2007
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
治療方法	ラミブジン(LMV)治療(100mg/日)、インターフェロン(IFN)治療($\alpha \cdot \beta$)
対象数	327人 IFN治療群 179人 LMV治療群 148人
対象地域	東京都・虎の門病院
対象集団の特性 (性・年齢など)	IFN治療群(35歳未満): 男性101人、女性18人、平均年齢28歳、[線維化]軽度73人/中等度28人/重度15人 LMV治療群(35歳未満): 男性97人、女性20人、平均年齢28歳、[線維化]軽度47人/中等度22人/重度4人 IFN治療群(35歳以上): 男性46人、女性14人、平均年齢43歳、[線維化]軽度17人/中等度29人/重度15人 LMV治療群(35歳以上): 男性29人、女性12人、平均年齢42歳、[線維化]軽度12人/中等度15人/重度7人
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	適応基準: 6カ月以上前からALT値異常(正常値の2倍以上)で、1年以内に慢性肝炎の組織学的証拠がある、HBe抗原陽性、ステロイド・免疫抑制剤・抗ウイルス薬の治療歴、HCV感染がない者 除外基準: HCVとの重複感染、HBV以外の肝臓病(アルコール、自己免疫疾患など)、肝細胞がん既往、非代償性肝硬変など 1990~2004年登録
評価指標	HBe抗原クリアランス
評価指標の把握方法	1~3カ月毎に生化学的・血液学的検査を実施し、HBe抗原クリアランス、非代償性肝硬変、肝細胞がんなどの肝疾患合併症の進展を観察
結果	HBe抗原セロクリアランスは、IFN治療群: (35歳未満) 2年 31.1%、6年 70.0%、(35歳以上) 2年 19.0%、6年 47.1%、年齢による有意差がみられた($P=0.002$)。LMV治療群: (35歳未満) 2年 36.8%、6年 62.8%、(35歳以上) 2年 27.4%、6年 50.4%、年齢による有意差はみられなかった($P=0.477$)。IFN治療に対するLMV治療のHBe抗原セロクリアランスは、OR: 1.14(95%CI: 0.84-1.54)で有意差はみられなかった($P=0.410$) 不利益: (IFN)食欲不振、倦怠、めまい、精神症状。(LMV)なし
コメント	後ろ向きコホートであり、4つのグループはそれぞれ、血小板数、線維化ステージに違いがみられる($P<0.001$)という点を考えると、単純に結果を比較することはできない。しかし、LMV治療はIFN治療と同程度であるとする結論は受け入れ可能である

論文	183
著者	Shamliyan TA, MacDonald R, Shaukat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL, Wilt TJ.
題名	Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference.
雑誌	Ann Intern Med
巻(号): ページ	150(2): 111-124
発行年	2009
研究デザイン	系統的総括
治療方法	インターフェロン(IFN) α -2b、ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2a、ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、エンテカビル、テルビブジン
対象数	93文献の60無作為化比較対照試験(RCT)が抽出された。それぞれ、主にHBe抗原陽性患者20~1,367人が登録されていた
対象地域	限定せず。1990~2008年に英語で出版されたB型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス治療を扱ったRCTで、50人以上の成人を対象とし、治療を24週以上行ったもの
対象集団の特性 (性・年齢など)	B型慢性肝炎患者: 男性78%、アジア人64%、白人30%
対象集団の設定条件 (どのようにして対象を決定したか)	MEDLINE、PubMed、Cochrane Library、その他のデータベースを用い、1989年以降に英語で出版されたB型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス治療を扱ったRCTで、死亡、肝細胞がん発症、肝不全発症、肝硬変有病率・発症率、HBe抗原・HBs抗原の存在・セロコンバージョン、HBV-DNA量、ALT値、壊死性炎症、線維化スコアを扱ったものとした
評価指標	相対危険度、寄与危険度 エンドポイント: 死亡、肝細胞がん発症、肝不全発症、肝硬変有病率・発症率、HBe抗原・HBs抗原の存在・セロコンバージョン、HBV-DNA量、ALT値、壊死性炎症、線維化スコア
評価指標の把握方法	出版されたデータのイベント数から、相対危険度、寄与危険度を算出
結果	1) 臨床的効果を総括的に示す16RCT(4,431患者)の検討では、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療が、全死亡・肝関連死・肝がん発症・肝不全・肝硬変に効果を示す十分な統計学的検出力のある結果を見出せなかった 2) 中間指標を示す60RCTの検討では、低エビデンスとしてIFN α -2bのHBs抗原陰性化、中エビデンスとしてアデフォビルのALT値正常化、ラミブジンのHBe抗原陰性化、IFN α -2bのHBe抗原陰性化やセロコンバージョン、ALT値正常化、PEG-IFN α -2aのラミブジンに対して優位なHBe抗原陰性化やALT値正常化、PEG-IFN α -2a+ラミブジン併用のラミブジン単独に対して優位なHBe抗原陰性化やALT値正常化であった 3) 過半数の症例に有害事象を認めるも、治療中止の増加には関連しなかった
コメント	いくつかの中間指標では、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の有効性を示す項目はあるものの、真のエンドポイントとして抗ウイルス治療が、全死亡・肝関連死・肝がん発症・肝不全・肝硬変に効果を示す十分な検出力のある結果を見出せなかった。したがって、治療法の優劣を示すことは困難である

添付書類 5

経済評価の構造化要約

論文	184
著者	Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ.
題名	HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations.
雑誌;巻(号):ページ	Curr Pharm Des; 14(17): 1655-1660
公表年	2008
分析方法	費用効用分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	スクリーニングがない現状に対して、(1) 注射薬物常用者9,460人、(2)住民 4,738,313人(外科手術を受けた者 340,783人)に、それぞれスクリーニングを実施した場合を比較
介入方法	HCVスクリーニング(注射薬物常用者では、生涯にわたり6カ月毎にHCVの血液検査を実施。一般住民では外科手術を受けた者に、術後および6カ月後の計2回、HCV血液検査を実施)
介入の詳細	注射薬物常用者(平均年齢32歳)と一般住民(平均年齢42歳)の2つのコホート。スクリーニングでHCV感染がわかった者は、ペグインターフェロン α -2bとリバビリン併用による治療を受ける
評価指標	費用効用比
地域・設定	イタリア東北部 ヴェネト州。注射薬物常用者(平均年齢32歳)と一般住民(外科手術を受けた者、平均年齢42歳)の2つの別々のコホートを設定。追跡は女性82歳まで、男性77歳まで実施(追跡期間でおよそ40~50年)
モデル	マルコフモデル
有効性データ・推移確率	公表された利用可能な報告書、出版された研究に基づく。治療の効果は引用文献22のRCTに基づく
効用の測定方法	健康関連QOLは、引用文献26、27、28に基づく
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	イタリアのNational Tariffs Systemから費用を算出(治療費用は、公定価格の50%で医療機関に販売されていると仮定)
割引率	費用・効果ともに3%で割引を実施。直接費用のみ
不確実性の分析	感度分析
結果の概要	注射薬物常用者では、総費用の増加は -28,300,000ユーロ(1ユーロ=120円として、-3,396,000,000円)で、9,036QALYの増加となった。増分費用-効用比は、-3,132ユーロ/QALY (-375,840円/QALY) となった 一般住民では、総費用の増加は 904,650,000ユーロ(108,558,000,000円)で、993QALYの増加となった。増分費用-効用比は、918,147ユーロ/QALY (110,177,640円/QALY) となった 以上より、注射薬物常用者に対するスクリーニング戦略は経済的効率が良いが、幅広い住民を対象としたスクリーニング戦略は、経済的効率が優れない
不利益の組み入れ	記載なし
不明瞭な情報	記載なし
遵守率の設定	スクリーニングキャンペーンにより参加率を100%と仮定している。スクリーニングによって、感染者は完全に発見できる(感度・特異度ともに100%)と仮定している。治療の遵守も100%を想定している
コメント	一般住民と何らかの外科手術を受けた集団では同等のリスクと仮定している 分析は社会の立場としているが、実際には、直接医療費しか考慮されておらず、支払者の立場の分析である

HCVの感染率	
注射薬物常用者	2.2%
一般住民	0.014%
外科手術を受けた者	0.05%
症候性HCV	16%
無症候性HCV	84%
ウイルス自然消失	30%
急性肝炎でSVR	85%
慢性肝炎へ進展	24%
1,4型・慢性肝炎でSVR	42%
2,3型・慢性肝炎でSVR	79%
肝硬変へ進展	99%
原発性肝細胞がんへ進展	2%
費用	
スクリーニング (1人あたり)	4,092円
肝硬変(年間)	510,000円
肝細胞がんで肝移植 (年間)	9,777,840円
急性期の治療(月間)	137,640円
慢性期の治療(月間)	137,640円

論文	185
著者	Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K.
題名	Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups.
雑誌;巻(号):ページ	Tohoku J Exp Med; 215(1): 33-42
公表年	2008
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	日本におけるHCVスクリーニングの経済評価検証。スクリーニングを実施しない場合と比較。また一般住民を対象とした場合と、ハイリスク群に限定した場合を想定。ハイリスク群は、ALT高値の者、手術経験者、出産時の輸血経験者
介入方法	HCVスクリーニング(HCV抗体検査、HCVコア抗原、HCV-PCR検査)
介入の詳細	本文中に明確な記載はないが、節目検診を5年間実施した場合と思われる
評価指標	費用効果比
地域・設定	日本、新潟県。40~70歳の一般住民(99,001人)、または、40歳以上のハイリスク群(42,538人)を想定
モデル	マルコフモデルを使用。追跡期間は30年間。感染率が異なるため、年齢による層別解析を実施している
有効性データ・推移確率	治療はペグインターフェロンとリバビリン併用療法を想定。治療の効果は、1型はBerg(2006)、2・3型はShiffman(2007)の文献に基づく。一般の死亡率は、2004年の年齢階層別死亡率を使用。その他の推移確率は、それぞれ文献から引用
効用の測定方法	なし
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	入院患者の費用は、新潟大学附属病院のデータにて算出。外来費用はモデルによる推定値。費用は直接費用のみを扱っている
割引率	費用・効果を3%で割引
不確実性の分析	感度分析として、SVR率、推移確率はそれぞれの95%CIの幅を変動させた。治療費用は-50% - +50%、スクリーニング費用は-50% - 100%で変動させた
結果の概要	生存年の延長は、一般住民では40歳代で14.74年(スクリーニングなし)、17.39年(スクリーニングあり)、70歳で10.89年(スクリーニングなし)、12.13年(スクリーニングあり)であった。ハイリスク群では40歳代で14.74年(スクリーニングなし)、17.39年(スクリーニングあり)、60歳代で12.02年(スクリーニングなし)、13.55年(スクリーニングあり)であった 30年間のスクリーニング関連の費用は、一般住民では、40歳代で692,900円、70歳で172,500円(1ドル=100円換算)であった。ハイリスク群では、40歳代で269,700円、60歳代で160,700円であった 総費用は、一般住民では40歳代で5,740,900円(スクリーニングなし)、5,965,700円(スクリーニングあり)、70歳で3,762,200円(スクリーニングなし)、4,364,000円(スクリーニングあり)であった。ハイリスク群では40歳代で5,740,900円(スクリーニングなし)、5,542,500円(スクリーニングあり)、60歳代で4,294,800円(スクリーニングなし)、4,645,600円(スクリーニングあり)であった スクリーニング実施なしに対する実施の増分費用-効果比は、一般住民では40歳代で84,800円/QALY、70歳で480,000円/QALYであった。ハイリスク群では、40歳代で-74,900円/QALY、60歳代で230,000円/QALYであった
不利益の組み入れ	記載なし
不明瞭な情報	記載なし
遵守率の設定	すべての患者は慢性肝炎の状態で見られ、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を受けると仮定している。(スクリーニングおよび治療の遵守率100%)
コメント	生涯にわたる総費用は、HCV感染有病率(0.36%、0.81%)の異なる2つのシナリオで同一の金額になっており、例えば、Table 4の40歳代で5,740,000円である。一般集団とハイリスク集団での医療費が同等とは考えにくい。Fig.2は肝炎患者のみのモデルであり、モデルやシナリオを含めて、計算過程が不明である 効果は生存年の評価。QALYでの評価ではないので救命された場合でも生活の質の低下は考慮されていない

HCV感染有病率		
一般住民		0.36%
ハイリスク群		0.81%
治療の効果		
1型でSVR		50%
2・3型でSVR		71%
肝硬変発症率		
肝炎→代償性		6.5%
代償性→非代償性		2.9%
原発性肝細胞がん (HCC)発症率		
肝炎→HCC		1.4%
代償性→HCC		7.3%
非代償性→HCC		7.3%
肝炎死亡率		
肝硬変死亡率		
非代償性		15.3%
原発性肝細胞がん 死亡率		19.4%
費用		
HCV抗体検査		1,020円
HCVコア抗原		2,040円
HCV-PCR検査		3,060円

論文	186
著者	Loubière S, Rotily M, Moatti JP.
題名	Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France.
雑誌;巻(号):ページ	Int J Technol Assess Health Care; 19(4): 632-645
公表年	2003
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	フランスで行われているC型肝炎検診の評価
介入方法	HCV抗体検査(EIA)、HCV-RNA検査(PCR)、治療はインターフェロン+リバビリン併用療法
介入の詳細	4つの戦略 (1)HCVスクリーニングもHCV治療もなし (2)肝硬変の診断後にHCV治療を開始 (3)初回のEIA検査陽性に引き続き2回目のEIA検査を実施 (4)初回のEIA検査陽性に引き続きPCR検査を実施 <スクリーニングは生涯1回>
評価指標	費用効果比
地域・設定	フランス (1) 静脈注射薬常用者(IDUs) (2) 1991年以前に輸血を受けた者 (3) 一般住民
モデル	決定木分析とマルコフモデル
有効性データ・推移確率	感度、特異度は出版された文献より引用
効用の測定方法	なし(文献を参照)
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	公表された研究から治療費・医療費を利用。医療に関係しない直接費用および間接費用は除外。スクリーニング費用はフランスの社会保険支払基金の価格に基づく
割引率	費用・効果ともに3%で割引を実施
不確実性の分析	単変量の感度分析を実施(±50%の変動幅)
結果の概要	一般住民では、生存年は「スクリーニングなし・治療なし」で22.44年、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」で22.46年、「スクリーニングあり」で22.47年であった。静脈注射薬常用者では、生存年は「スクリーニングなし・治療なし」で16.59年、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」で17.56年、「スクリーニングあり」で17.88年であった。輸血を受けた者では、生存年は「スクリーニングなし・治療なし」で6.707年、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」で6.719年、「スクリーニングあり」で6.720年であった 一般住民では、1人あたりの費用は「スクリーニングなし・治療なし」で290ドル(1ドル100円として29,000円)、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」で363ドル(36,300円)、「スクリーニングあり」で400ドル(40,000円)であった。静脈注射薬常用者では、1人あたりの費用は「スクリーニングなし・治療なし」で563ドル(56,300円)、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」で782ドル(78,200円)、「スクリーニングあり」で1,149ドル(114,900円)であった。輸血を受けた者では、1人あたりの費用は「スクリーニングなし・治療なし」で17,641ドル(1,764,100円)、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」で22,125ドル(2,212,500円)、「スクリーニングあり」で23,566ドル(2,356,600円)であった 「スクリーニングなし・治療なし」に対する「スクリーニングなし・肝硬変で治療」の増分費用-効果比は、一般住民で4,102ドル/生存年(410,000円/生存年)、輸血を受けた者で18,054ドル/生存年(1,810,000円/生存年)であった。一方、「スクリーニングなし・肝硬変で治療」に対する「スクリーニングあり(EIA+PCR)」の増分費用-効果比は、一般住民で5,821ドル/生存年(580,000円/生存年)、輸血を受けた者で283,495ドル/生存年(28,350,000円/生存年)であった 静脈注射薬常用者では、「スクリーニングなし・治療なし」に対する「スクリーニングあり(EIA+EIA)」の増分費用-効果比は4,513ドル/生存年(450,000円/生存年)、「スクリーニングあり(EIA+PCR)」の増分費用-効果比は5,778ドル/生存年(580,000円/生存年)であった
不利益の組み入れ	なし
不明瞭な情報	特になし(出典を明らかにしている)
遵守率の設定	治療の選択として、慢性肝炎患者の50%、肝硬変患者の40%が治療を受けると記載されている
コメント	フランスでは、ハイリスクグループ対象のHCVスクリーニングが推奨されている 一般集団はスクリーニングの対象から除外されている

有病率		
慢性肝炎		70%
肝硬変		30%
HCV抗体検査 (EIA)		
感度		97.2%
特異度		99.7%
HCV-RNA検査(PCR)		
感度		99.9%
特異度		99.8%
肝硬変患者の治療		
SVR		33%
HCV感染者の有病率		
静脈注射薬常用者		80%
輸血を受けた者		7%
一般住民		1.2%
死亡率(一般人口に対する)		
静脈注射薬常用者		3.5倍

論文	187
著者	Singer ME, Younossi ZM.
題名	Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults.
雑誌;巻(号):ページ	Am J Med; 111(8): 614-621
公表年	2001
分析方法	費用効果分析
分析の立場	社会の立場
研究目的	平均的リスクの成人の無症候性HCV感染者に対するスクリーニングの費用効果検証
介入方法	(1) ELISA+PCR検査 (2) PCR検査のみ (3) スクリーニングなし
介入の詳細	スクリーニングを実施し、インターフェロン α +リバビリン併用療法を受ける
評価指標	費用効果比(/QALY)
地域・設定	米国、35歳の無症候患者
モデル	マルコフモデル
有効性データ・推移確率	複数の引用文献から推定
効用の測定方法	複数の引用文献から推定
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	複数の引用文献、メディケアの料金などから推定。直接医療費
割引率	費用・効果ともに3%で割引
不確実性の分析	感度分析、モンテカルロシミュレーションを実施。利用可能な場合は95%CIを用いた。費用は半分~2倍を設定
結果の概要	スクリーニングなしでは、23.596QALYで、他のスクリーニング戦略よりも0.002QALYの延長となった 総費用は、スクリーニングなしで、1人あたり390ドル(1ドル100円として、39,000円)、ELISA+PCR検査で511ドル(51,100円)、PCR検査のみで572ドル(57,200円)であった。スクリーニングされなかった者について、45ドル(12%)が抗ウイルス療法の費用で、残りは疾病のケアのための損失(休み)であった。ELISA+PCR検査では、28ドル(5%)がスクリーニング費用、71ドル(14%)が抗ウイルス療法の費用、残りは疾病のケアのための損失(休み)であった 以上より、スクリーニングを実施しない方がQALYがわずかに増加し、費用が安価であったため、スクリーニング戦略は勧められない。ただし、C型肝炎と診断されることの害に伴う生活の質の減少を(0.02から)0.01に減らす場合、あるいはスクリーニングで陽性と判定された者の50%が治療を受けるならば、費用対効果が良くなる可能性がある
不利益の組み入れ	C型肝炎と診断されることの害を、生活の質の減少(ALT高値の者で0.02、ALT正常者で0.01)として組み入れている
不明瞭な情報	不正確な情報は次の数値であることを論文中で明示している。1年あたりHCV慢性感染者の0.5%がウイルス感染していることを知ると仮定。また、6カ月間の治療のうち、最初の1カ月の間に20%が脱落すると仮定。感染を自覚した患者の半数が、伝搬しないように行動すると仮定(伝搬率は、一般の人で0.5%、注射薬物常用者で0.6%)
遵守率の設定	スクリーニングで陽性と判定された者の20%が治療を受ける。1年以内に治療を開始するのは2/3で、残りは次年度になる
コメント	スクリーニングの遵守率は100%、治療の脱落率は20%

35歳のHCV感染の有病率		2.9%
HCV遺伝子1型		72%
第三世代ELISA		
感度		98.6%
特異度		99%
RNA PCR検査		
感度		100%
特異度		100%
感染の自覚		0.5%
C型慢性肝炎		
代償性肝硬変 (ALT高値)		1%
代償性肝硬変 (ALT正常)		0.2%
治療完了		
慢性化		0.5%
代償性肝硬変		
非代償性肝硬変		3.9%
原発性肝細胞がん		1.4%
非代償性肝硬変		
原発性肝細胞がん		1.4%
肝移植		3.1%
死亡		12.9%
原発性肝細胞がん		
死亡		42.7%
肝移植		
死亡 1年以内		21%
死亡 1年以降		5.7%
治療応答		
1型		37%
2・3型		89%

論文	188
著者	石塚正敏
題名	C型肝炎スクリーニング事業の保健経済的評価.
雑誌;巻(号):ページ	日本公衆衛生雑誌; 46(6): 447-465
公表年	1999
分析方法	費用-便益分析
分析の立場	社会の立場
研究目的	佐賀県で実施したHCV住民検診の費用-便益を評価する
介入方法	HCV抗体検査(第二世代PHA法)を3年間実施
介入の詳細	HCV抗体検査を実施し、インターフェロン(IFN)治療を行う。30年間の追跡
評価指標	費用-便益比
地域・設定	佐賀県、30~59歳までの男女56,746人を対象
モデル	計算式による推定
有効性データ・推移確率	スクリーニング対象者のうち、IFN治療の対象となる人数は、佐賀県で実施した住民対象のデータおよび文献情報に基づき推定
効用の測定方法	なし(適応外)
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	厚生労働省の患者調査などのデータ、および佐賀県立病院のデータから推定 直接費用および間接費用(労働損失、早期死亡による損失)を含む
割引率	費用は3%で割引
不確実性の分析	感度分析を実施
結果の概要	スクリーニングを実施した場合の直接費用は1,071,410,000円(1人あたり18,881円)で、直接便益は1,830,940,000円(1人あたり32,266円)、費用-便益比は1.71であった。間接費用を含めた場合、総費用は1,337,570,000円(1人あたり23,571円)、総便益は2,849,910,000(1人あたり50,222円)で、費用-便益比は2.13であった。早期死亡による損失を含めた総費用では、費用-便益比は2.32であった。抗体陽性率が1%を下回らなければ、費用-便益比は1を下回らなかった
不利益の組み入れ	一次検査で偽陽性となる者の人数は算出されている。スクリーニング、精密検査費用として計上。IFNの副作用に対する治療費
不明瞭な情報	キャリアの実数 無症候性キャリアのうちの潜在的慢性活動性肝炎(35%と仮定) IFNの効果
遵守率の設定	治療の遵守率は不明
コメント	3年間の事業で発見された人数に基づいている。執筆時点の状況から、肝硬変で治療開始する場合の効果は考慮されていない 費用-便益比でみている。便益と費用の差として純便益を算出し、支払意思(WTP)との比較を行うべきである 抗体陽性率8.3%(分析では5.1%使用)は、現状の全国平均より極端に高い IFNの適応を肝硬変まで拡大することにより、結果も異なってくる

IFN治療	
薬剤費	1,220,000円
CR率	29.8%
C型慢性肝炎	
自然治癒	2%
慢性肝炎のまま30年経過	男性 53%
	女性 87%
10年後に肝硬変	男性 40%
	女性 10%
20年後に肝がん	男性 5%
	女性 1%
肝硬変	
11年後死亡	50%
8年後に肝がん	50%
肝がん	
3.5年後に死亡	100%
HCV抗体陽性率	8.3%
モデルで用いている値	5.1%
スクリーニング費用	
	1,800円~2,700円
精密検査費用	
要医療	107,000円
要観察	15,000円
IFN治療費	1,975,000円

論文	189
著者	Jusot JF, Colin C.
題名	Cost-effectiveness analysis of strategies for hepatitis C screening in French blood recipients.
雑誌;巻(号):ページ	Eur J Public Health; 11(4): 373-379
公表年	2001
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	受血者間の異なるHCVスクリーニング戦略の費用効果を比較する
介入方法	第三世代EIA、ALT、HCV-RNA検査
介入の詳細	HCV感染者はインターフェロン療法を受ける (1)40歳未満の若年成人・輸血を受けたときにEIA検査を実施 (2)40~65歳で少量輸血者・輸血を受けたときにEIA検査を実施 (3)大量輸血者・輸血前後にEIA検査(初年度2回)・ALT検査(2年目2回、3年目2回)を実施の3群
評価指標	費用効果比
地域・設定	フランス
モデル	マルコフモデルと判断分析の組み合わせ。30年間にわたる追跡
有効性データ・推移確率	推移確率は複数の引用文献から設定。EIAおよびHCV-RNA検査の値についても、MEDLINEや他の文献データベースを用いた文献検索により情報を収集し、感度・特異度の95%CIを算出
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	検査およびインターフェロン療法の費用は、フランスの12病院で行われた先行研究のデータに基づいて推定
不確実性の分析	単変量と二変量の感度分析を実施
結果の概要	1) 割引のない総費用では、少量輸血者が最低の1,681.95フラン(1フラン=17円として、28,593円)で、40歳未満の若年成人が最高の6,594.55フラン(112,107円)となった 2) 期待生存年は、40歳未満の若年成人が最高の0.0085年(約3日)、少量輸血者が最低の0.0004年(約3時間)となった 3) 限界費用-効果比は、40歳未満の若年成人が776,474フラン/期待生存年(13,200,000円/期待生存年)、少量輸血者が2,636,500フラン/期待生存年(44,820,000円/期待生存年)、大量輸血者が800,191フラン/期待生存年(13,600,000円/期待生存年)となった
不利益の組み入れ	記載なし
不明瞭な情報	記載なし
遵守率の設定	偽陰性の組み入れはあるが、全員が確定診断・治療を受けるとしている
コメント	輸血があっても、低リスク対象のHCVスクリーニングは費用効果的とはいえない

HCV感染者の有病率	
一般	1.2%
1991年以前の輸血者	3%
急性肝炎→慢性化	
	70%
慢性肝炎	
ウイルス消失	2%
代償性肝硬変	1.2%
IFN治療でSVR	35%
IFN治療で代償性へ	1.2%
代償性肝硬変	
合併症の出現	5.6%
自然史・肝移植	0%
診断確定後・肝移植	5%
原発性肝細胞がん	3%
ALT	
感度	50%
特異度	90%
第三世代EIA	
感度	97%
特異度	99%
HCV-RNA	
感度	99%
特異度	99.9%

論文	190
著者	Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF Jr.
題名	Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients.
雑誌;巻(号):ページ	Am J Kidney Dis; 38(1): 91-97
公表年	2001
分析方法	費用分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	検診費用の比較
介入方法	第三世代ELISA、ALT、SIA、PCR
介入の詳細	生化学的スクリーニング戦略では、ELISAにて陰性だった者を毎月のALTにて追跡。血清学的スクリーニング戦略では、ELISAを年2回実施。ウイルス学的スクリーニング戦略では、PCRを年2回実施
評価指標	効果は検査の尤度比
地域・設定	5,000人の血液透析患者を5年間追跡
モデル	判断分析モデル
有効性データ・推移確率	1992~2000年を対象にMEDLINEにて文献検索を実施し、モデルを構築。文献の系統的レビューにて、HCV感染有病率と発生率を求めた
効用の測定方法	なし
経済的評価のエンドポイント	C型肝炎感染者の発見(5年間追跡)
費用データ	研究者の所属施設のデータ(チャージ)から推定。コストへの変換係数0.53
割引率	なし
不確実性の分析	単変量および二変量の感度分析を実施
結果の概要	1人あたりの費用は、生化学的スクリーニング戦略では382ドル(1ドル100円として、38,200円)、血清学的スクリーニング戦略では195ドル(19,500円)、ウイルス学的スクリーニング戦略では696ドル(69,600円)であった。効果として、生化学的スクリーニング戦略の尤度比は44、血清学的スクリーニング戦略の尤度比は85であった
不利益の組み入れ	検査の偽陰性・偽陽性
不明瞭な情報	記載なし
遵守率の設定	記載なし
コメント	5,000人の血液透析患者に9%のHCV感染者を発見するための費用の比較。費用と効果の両者を比較しているわけではなく、発見費用のみの比較であり、経済評価としては不十分な研究

血液透析患者		
HCV感染の有病率		9%
HCV新規感染		0.2%
HCV感染者の死亡率		非感染者の1.4倍
ALT検査		
感度		83%
特異度		90%
ELISA陽性者のSIA検査		
感度		93%
特異度		84%
費用		
ALT		631円
ELISA		2,030円
SIA		5,830円
PCR		7,420円

論文	191
著者	Leal P, Stein K, Rosenberg W.
題名	What is the cost utility of screening for hepatitis C virus (HCV) in intravenous drug users?
雑誌;巻(号):ページ	J Med Screen; 6(3): 124-131
公表年	1999
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	薬物常用者を対象としたHCVスクリーニングの費用効果の検証
介入方法	ELISA+PCRにてスクリーニングを実施し(ファーストラウンドのみ、スクリーニングの感度は100%、特異度は99.6-99.8%)、HCV感染者はインターフェロン(IFN) α +リバビリン併用療法にて治療を受ける
評価指標	費用効果比 (/QALY)
地域・設定	英国、静脈注射薬常用者
モデル	スプレッドシートモデル
有効性データ・推移確率	MEDLINE、HealthStar、コクラン、Embase、National Research Registerを用いて収集した文献レビューに基づく
効用の測定方法	一部は文献から(薬物常用者の平均寿命62歳)、その他の情報源は明記なし
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	直接費用のみ 1997年の価格で見積もったとあるが、情報源は明記されていない 5,600人に対するスクリーニング戦略の総費用は687,787ポンド(1ポンド150円として、103,170,000円、1人あたり18,423円)
割引率	便益を6%で割り引いた場合も算出
不確実性の分析	感度分析
結果の概要	スクリーニングにより43QALYの獲得(2QALYの損失)となった。費用効果比は、9,300ポンド/QALY(1,400,000円/QALY)となった
不利益の組み入れ	肝生検の副作用を3人(0.5%)としている
不明瞭な情報	ファーストラウンドのみ考慮。コミュニティでの新規感染率や、感染者が以降のラウンドでサービスを利用する割合に関する情報が不足しているためと記載されている
遵守率の設定	スクリーニング受診率を80%、生検受診率を44%と設定。治療の受け入れ率は50%で、3カ月後の治療遵守率を55%、9カ月後の治療遵守率を50%としている
コメント	英国の薬物常用者におけるHCV感染率は60% ハイリスク者に限定したスクリーニングで、IFN治療を行うプログラム

IFN α +リバビリン 併用療法		
24週治療	SVR	35%
48週治療	SVR	43%
対象者数		5,600人
HCV感染者数		3,360人
(有病率)		60%
スクリーニング 受診者数		2,688人
(受診率)		80%
ELISA		
感度		99%
特異度		99.6%
PCR		
実施数		1,601人
RNA陽性者数		1,441人
(陽性率)		90%
肝生検の受診		634人
(割合)		44%
有害事象発生 軽度		2人
有害事象発生 重度		1人
治療		
受け入れ		50%
3カ月後 治療の 遵守率		55%
9カ月後 治療の 遵守率		50%
3カ月後 SVR		53%
受け入れ者全体の SVR		29%
治療による副作用の 発生		50%

論文	192
著者	Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJ, De Wit GA, Schalm SW, de Man RA, Richardus JH.
題名	Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective.
雑誌,巻(号):ページ	Gastroenterology; 138(2): 522-530
公表年	2010
分析方法	費用効果分析
分析の立場	国(支払者?)の立場
研究目的	スクリーニングがない現状に対して、HBV感染率が高いと推定される移住者(ハイリスク群)に限定して、1回限りのスクリーニングを実施した場合を比較
介入方法	HBVスクリーニング(HBコア抗体陽性→HBs抗原陽性→HBe抗原陽性、HBe抗原陰性ならばALTを測定)
介入の詳細	HBV感染率が高いと推定される移住者(ハイリスク群)に限定して、1回限りのスクリーニングを実施。検査は、HBe抗原とALT。感染者に対して、エンテカビルなどの抗ウイルス療法を実施
評価指標	増分費用効果比(/QALY)
地域・設定	オランダ、移住者に対するスクリーニング。年齢制限なし(15歳未満、65歳以上を含む)。人口の8%(1,300,000人)が対象となる(そのうちの3.35%、推定で44,117人がHBs抗原陽性者)
モデル	マルコフモデル
有効性データ・推移確率	B型慢性肝炎感染の現状は、既存の情報として妊婦健診、医療施設での検査、感染者追跡データ、性感染症の検診データ、および文献より求めた。スクリーニング参加率は35%、専門医の受診率58%、治療遵守率75%と推定
効用の測定方法	引用文献44の多国籍研究の結果に基づく
経済的評価のエンドポイント	スクリーニングプログラムのない現状(自然史)に対する増分費用効果比、QALYの延長
費用データ	直接費用のみ。臨床検査費用、医療費はDutch Healthcare Authorityのデータ(DPGに相当)に基づく。エンテカビルの費用はDutch Health Care Insurance Boardから求めた
割引率	費用・効果ともに3%で割引を実施
不確実性の分析	単変量の感度分析、多変量の感度分析をそれぞれ実施(モンテカルロシミュレーション)。感度分析の上限・下限値は、それぞれ文献の値に基づいて設定している。オランダのガイドラインに基づき、費用は4%、効果は1.5%で割り引いた場合も算出
結果の概要	1) 生涯にわたって追跡した場合、約1,310,000人に対する1回限りのスクリーニング戦略による総費用の増加は、59,300,000ユーロ(1ユーロ120円として、7,116,000,000円)であった。B型慢性活動性肝炎で治療対象となる者が(現状の173人に対して)652人となり、108人/1,073人(10%)の死亡減少、6,614QALYの増加となった 2) 増分費用効果比は、8,966ユーロ/QALY (1,075,920円/QALY) となった。HBV有病率、スクリーニング参加率、専門医への紹介成功率、治療遵守率に対する単変量感度分析の結果、7,936ユーロ /QALY (952,320円/QALY)から11,705ユーロ/QALY (1,404,600円/QALY) となった 3) 治療の効果に対して多変量感度分析を実施した結果、5,568ユーロ/QALY (668,160円/QALY)から60,418ユーロ/QALY (7,250,160円/QALY) となった
不利益の組み入れ	記載なし
不明瞭な情報	スクリーニングプログラムへの参加に関する仮定を支持する資料、および実際に治療を開始する患者の割合に関するデータが不足していると述べている
遵守率の設定	遵守率が設定されている。(1)スクリーニングは全員が参加するわけではない(2)発見後、全員が専門医によって適切に管理されるとは限らない(3)全員が治療を遵守するわけではない。この3点について、スクリーニング参加率を35%、専門医の受診率を58%、治療遵守率を75%としている
コメント	スクリーニングは1回限りの実施を想定しているため、繰り返し実施した場合は効率が悪化する可能性がある。過大評価になるとして、自然史として進行する(スクリーニングをしない場合の)代償性肝硬変の医療費は含めていない(潜在的であるため治療を受けないという前提)

初期治療 HBe抗原陽性	
肝炎→SVR	22%
肝炎→肝硬変	0.2%
肝炎→HCC	0.2%
初期治療 HBe抗原陰性	
肝炎→SVR	11%
肝炎→肝硬変	0.6%
肝炎→HCC	0.2%
長期治療 HBe抗原陽性	
肝炎→SVR	27%
肝炎→肝硬変	0.2%
抵抗性	1%
長期治療 HBe抗原陰性	
肝炎→SVR	11%
肝炎→肝硬変	0.6%
抵抗性	1%
非代償性→肝移植	3.3%
非代償性→HBV関連死亡	26%
HCC→肝移植	1.2%
HCC→HBV関連死亡	35%
肝移植後→HBV関連死亡	6.6%
対象群のHBV感染有病率	3.35%

論文	193
著者	Kang JY, Lee TP, Yap I, Lun KC.
題名	Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers.
雑誌;巻(号):ページ	J Gastroenterol Hepatol; 7(5): 463-468
公表年	1992
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	HBVキャリアである30歳以上の男性に対して、腹部超音波検査(US)、AFPにてスクリーニングを実施することで肝細胞がんを早期発見する。費用の比較
介入方法	US、AFP
評価指標	治療可能な早期の腫瘍(3cm以下)検出あたりの費用
地域・設定	30歳以上、男性、HBVキャリア
モデル	数学的モデル(計算式により推定)
有効性データ・推移確率	文献より推定(1975年~1989年3月までのMEDLINE文献検索を実施)
効用の測定方法	なし(適応外)
経済的評価のエンドポイント	治療可能な早期の腫瘍(3cm以下)
費用データ	著者の所属している大学病院の費用に基づく
割引率	設定なし
不確実性の分析	感度分析を実施
結果の概要	10カ月間隔で、USを実施した場合、またはUSとAFPを組み合わせて実施した場合、治療可能な早期腫瘍の90%を検出可能で、1例検出あたりの費用は11,800ドル(1,180,000円)であった(1ドル=100円換算)
不利益の組み入れ	記載なし
不明瞭な情報	肝細胞がんの進展速度は4文献のレビューより推計
遵守率の設定	記載なし
コメント	比較対照の設定なし。肝細胞がんの発見費用を検討した。表題は費用効果分析としているが、中間結果を用いている、費用の範囲が不明確であることから、費用効果分析としては不適切な研究

30歳以上男性、HBVキャリア		
肝細胞がんの発症		0.927%
AFP		
感度		68.0%
特異度		19.9%
腹部超音波検査(検出限界1cm)		
感度		87.8%
特異度		98.1%
肝細胞がん		
1~3cmへ成長		1.63年
費用		
AFP		3,000円
腹部超音波検査		10,000円
肝生検、CT検査		207,500円

論文	194
著者	Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, Jackson S, Ryder S, Price A, Stein K.
題名	Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis.
雑誌;巻(号):ページ	Health Technol Assess; 11(34): 1-206
公表年	2007
分析方法	費用-効用分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	英国 NHS(National Health Service)の視点(立場)から、最適な原発性肝細胞がん(HCC)サーベイランス方法を分析する
介入方法	(1)AFP検査と腹部超音波(US)検査 (2)AFPによるトリアージ(AFP高値の場合に腹部超音波検査) (3)腹部超音波検査(単独)、6カ月毎または1年毎に実施
介入の詳細	腫瘍発見後は、外科的切除、肝移植、緩和治療
評価指標	増分費用-効用比
地域・設定	英国。アルコール性肝疾患(ALD)、HBV、HCVが混在
モデル	マルコフモデルを使用。追跡期間は生涯。サーベイランスは70歳まで実施
有効性データ・推移確率	文献レビュー、専門家集団の共同作業に基づいてモデルを作成
効用の測定方法	EQ-5D、SF-36を用いた英国、カナダの研究に基づく
経済的評価のエンドポイント	死亡
費用データ	NHS National Schedule of Reference Costs (NSRC)のデータ、病院の費用データなどを利用
割引率	費用・効果ともに3.5%で割引を実施
不確実性の分析	単変量の感度分析、およびモンテカルロシミュレーション
結果の概要	HCCによる死亡を1人救うために必要なサーベイランスの人数(NNS)は、サーベイランスなしに対して、1年毎のAFP検査で19人、US検査で20人、AFP+US検査で15人であった。6カ月毎では、AFP検査で13人、US検査で13人、AFP+US検査で11人であった。サーベイランスなしの総費用は26,900ポンド (1ポンド=150円とすると、4,035,000円)で、9.021QALYであった。毎年AFP検査を実施することで、1,500ポンド(225,000円)の増加、0.075QALYの増加となり、増分費用-効用比は、20,700ポンド/QALY(3,105,000円/QALY)となった。毎年のAFP検査実施を基準とした場合、6カ月毎にAFP検査を実施することで、1,000ポンド(150,000円)の増加、0.035QALYの増加となり、増分費用-効用比は、27,600ポンド/QALY(4,140,000円/QALY)となった。6カ月毎のAFP検査実施を基準とした場合、6カ月毎にAFP+US検査を実施することで、1,000ポンド(150,000円)の増加、0.017QALYの増加となり、増分費用-効用比は、60,100ポンド/QALY(9,015,000円/QALY)となった
不利益の組み入れ	あり
不明瞭な情報	システマティック・レビューに基づき、現状利用できるものを使っている
遵守率の設定	ベース解析では、サーベイランス・プログラムへの遵守率を100%と設定。別の2つのシナリオにて遵守率の影響を評価。(1)50%のアポイントメントに失敗し、年間5%の人がプログラムから脱落する (2)75%のアポイントメントに失敗し、年間10%の人がプログラムから脱落する
コメント	NHSの医療サービス導入基準と照合し、30,000ポンド/QALY以下のものとして、HBVでは6カ月毎のAFP+US検査、HCVでは6カ月毎のAFPトリアージが、費用対効果に優れたサーベイランス戦略として最適と判断している アルコール性も同様に評価している

有病率		
	ALD	57.6%
	HBV	7.3%
	HCV	35.1%
推移確率		
代償性→非代償性		
	ALD	3.3%
	HBV	3.3%
	HCV	3.3%
原発性肝細胞がん		
	ALD	1.7%
	HBV	2.2%
	HCV	3.7%
腫瘍増殖率(2倍)		127日
AFPによる発見		
腫瘍サイズ小		
	20以下	35.2%
	21-400	56.8%
	400より大	8%
腫瘍サイズ中		
	20以下	37.8%
	21-400	50.0%
	400より大	12.2%
腫瘍サイズ大		
	20以下	22.2%
	21-400	44.4%
	400より大	33.4%
腫瘍なし		
	21-400	8.8%
	400より大	0.6%
腹部超音波検査の感度		
	腫瘍サイズ小	10.7%
	腫瘍サイズ中	28.6%
	腫瘍サイズ大	75.0%
	偽陽性率(1-特異度)	3.50%
CT検査		
	発見率(小、中、大)	100%
	偽陽性率(1-特異度)	10.2%

論文	195
著者	Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.
題名	Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis.
雑誌;巻(号):ページ	Clin Gastroenterol Hepatol; 3(1): 75-84
公表年	2005
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	HCV 肝がん検診の効果。肝がん検診を実施しない場合と比較
介入方法	がん検診。AFPと 腹部超音波検査の組み合わせ (6カ月ごとに70歳まで実施)
介入の詳細	6カ月ごとにAFPと腹部超音波検査を実施して、治療可能な状態で原発性肝細胞がんを発見する。原発性肝細胞がんの発見後は、肝がん切除術(代償性で腫瘍サイズが5cm未満の場合)、または、肝移植を実施する
評価指標	増分費用効果比
地域・設定	米国、45歳の代償性肝硬変患者
モデル	マルコフモデルを使用。計算は、45歳から80歳まで(または死亡するまで)の間
有効性データ・推移確率	1980~2003年までに出版された文献をMEDLINEにて検索して収集(HCV感染、肝硬変、原発性肝細胞がん、スクリーニング、肝切除、死体肝移植、生体肝移植に関するデータ)。文献調査により、AFPと腹部超音波の併用感度を79%、特異度を87%とした。ただし、2cm未満の腫瘍に対する感度は0%、5cm以上では100%と仮定した
効用の測定方法	効用値は文献から引用。一部は代償性肝硬変の値を代替利用
経済的評価のエンドポイント	自然史に対する増分費用効果比、QALY(生活の質で調整した期待生存年)の延長
費用データ	直接費用のみ。文献およびメディケアのスケジュールに基づいて費用を算出
割引率	費用・効果ともに割引率3%を使用
不確実性の分析	単変量の感度分析、多変量の感度分析をそれぞれ実施(モンテカルロシミュレーション)
結果の概要	自然史(肝がん検診がなく、根治療法もない状況)で、45歳のHCVに関連した代償性肝硬変患者のQALYは、14.75 QALY、費用は53,200ドル(5,320,000円、1ドル100円換算)であった 肝がん検診を実施し肝がん切除をする場合、自然史と比較して、15.24 QALY (0.49 QALY の延長)、63,500ドル(6,350,000円)で、増分費用効果比は26,100ドル/QALY (2,610,000円/QALY)であった 肝がん検診を実施し肝がん切除・死体肝移植をする場合、自然史と比較して、17.33 QALY (2.58 QALY の延長)、173,500ドル(17,350,000円)で、増分費用効果比は46,700ドル/QALY(4,670,000円/QALY)であった 肝がん検診を実施し肝がん切除・生体肝移植をする場合、自然史と比較して、18.56 QALY (3.81 QALY の延長)、245,400ドル(24,540,000円)で、増分費用効果比は 50,400ドル/QALY (5,040,000円/QALY)であった
不利益の組み入れ	記載なし
不明瞭な情報	非代償性肝硬変に伴う原発性肝細胞がんの発症率の情報が不足しているため、代償性肝硬変と同じ値を仮定した
遵守率の設定	なし(全員がサーベイランス・プログラムに参加する)
コメント	この結果は、がん検診の感度・特異度・費用に影響されにくく、反対に切除術や移植費用、疫学的な数値、肝硬変・原発性肝細胞がんの自然史、ルーチンケアのコストに影響されやすかった

肝硬変発症率	
代償性→非代償性	4%
原発性肝細胞がん 発症率	
	2%
肝硬変死亡率	
代償性	2%
非代償性	23%
原発性肝細胞がん 死亡率	
切除術後	20%
緩和	70%
AFP+腹部超音波検査	
感度	79%
特異度	87%
費用	
AFP	2,300円
腹部超音波検査	23,000円
CT	62,000円

論文	196
著者	Nakamura J, Toyabe S, Aoyagi Y, Akazawa K.
題名	Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders.
雑誌;巻(号):ページ	J Viral Hepat; 15(4): 293-299
公表年	2008
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	遅いウイルス学的応答者に対するペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法による長期治療の経済的評価
対象者	72週かけて消失した遅いウイルス学的応答者
介入方法	ペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法
評価指標	費用効果比 (総費用減少のため算出されていない)
地域・設定	日本、HCV 遺伝子型1型、男性43歳、HCV-RNA陽性、ALT高値、慢性肝炎の患者を最大30年追跡
モデル	マルコフモデル
使用データ	2007年3月までに出版された論文をMEDLINEにて検索
効用の測定方法	文献30より引用 (日本人ではない)
経済的評価のエンドポイント	増分費用効果比(48週の標準治療と比較)
費用データ	直接費用のみ 1) 非代償性肝硬変と原発性肝細胞がんについて、入院費用は実際のデータを用いた 2) 外来費用は通院、検査、腹部超音波診断、その他の医学的処置の費用を含むと記載されている(推定)
割引率	費用・効果ともに割引率3%を使用
不確実性の分析	単変量の感度分析(SVR、推移確率、治療費用、割引率)
結果の概要	1) QALY(生活の質で調整した生存年)は、48週治療で14.80 QALYであったが、72週で15.35 QALYへと 0.55QALY 増加した。費用は、48週で71,559ドル(7,160,000円)であったが、72週で69,438ドル(6,940,000円)へと、2,762ドル(280,000円)減少した。(増分費用効果比は-500,000円/QALY) 2) 感度分析によっても72週延長の費用効果の有意性が支持された
不利益の組み入れ	なし
遵守率の設定	なし
コメント	治療延長による有害事象の増加は考慮されていない

SVR		
	48週治療	17%
	72週治療	29%
慢性肝炎		
	代償性肝硬変	6.5%
	原発性肝細胞がん	1.4%
代償性肝硬変		
	非代償性肝硬変	2.9%
	原発性肝細胞がん	7.3%
非代償性肝硬変		
	原発性肝細胞がん	7.3%
	肝移植	3.1%
	死亡	15.3%
原発性肝細胞がん		
	死亡	19.4%
肝移植		
	移植後初年度 死亡	13.6%
	2年目以降 死亡	5.2%

論文	197
著者	Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S, Aoyagi Y, Akazawa K.
題名	The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C.
雑誌;巻(号):ページ	Eur J Gastroenterol Hepatol; 19(9): 733-739
公表年	2007
分析方法	費用効果分析
分析の立場	支払者の立場
研究目的	4週で消失する迅速なウイルス学的応答者(RVR)を考慮した新プロトコルによるペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法の経済的評価
介入方法	ペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法
評価指標	費用効果比
地域・設定	日本、男性45歳、慢性肝炎の患者を最大30年追跡
モデル	マルコフモデル
使用データ	原発性肝細胞がんの死亡率は、31病院の1,070人の患者を1993年から2003年の間に追跡したデータから得た。その他は2006年までに出版された文献をMEDLINEにて検索して求めた
効用の測定方法	文献30より引用(日本人ではない)
経済的評価のエンドポイント	増分費用効果比
費用データ	直接費用のみ。費用の出典は明記されていない(治療プロトコルに基づいて推定)
割引率	費用・効果ともに割引率3%を使用
不確実性の分析	単変量の感度分析[SVR(ウイルス学的著効)、RVR]
結果の概要	1型遺伝子(低ウイルス量)では、標準治療が13.35QALYで、新プロトコルが13.68QALYで、0.33QALYの増加となった。総費用は、標準治療が44,599ユーロ(1ユーロ120円として、5,350,000円)で、新プロトコルが38,606ユーロ(4,630,000円)で、5,993ユーロの減少(720,000円の減少)となった。(費用-効用比は -2,180,000円/QALY) 2・3型遺伝子では、標準治療が13.74QALYで、新プロトコルが13.76QALYで、0.02QALYの増加となった。総費用は、標準治療が34,005ユーロ(4,080,000円)で、新プロトコルが31,154ユーロ(3,740,000円)で、2,851ユーロの減少(340,000円の減少)であった。(費用-効用比は -17,110,000円/QALY)
不利益の組み入れ	なし
遵守率の設定	なし
コメント	治療の効果について、別々の研究を組み合わせた結果、治療期間が短い方がSVRが高く設定されている。その結果、生存年が増加するという結論になっている。個別の文献で同一の対象者について比較すると、新プロトコルの方がSVRが低いか、または同程度となっている

新プロトコル		
1型、高ウイルス量、早期反応無		
48週治療でSVR		37%
1型、低ウイルス量、早期反応有		
24週治療でSVR		89%
1型、低ウイルス量、早期反応無		
48週治療でSVR		64%
1型全体のSVR		75%
2・3型、早期反応有		
12週治療でSVR		85%
2・3型、早期反応無		
24週治療でSVR		60%
2・3型全体のSVR		76%
標準治療		
1型		
48週治療でSVR		48%
1型、低ウイルス量		
48週治療でSVR		71%
2・3型		
24週治療でSVR		76%
慢性肝炎		
代償性肝硬変		6.5%
原発性肝細胞がん		1.6%
代償性肝硬変		
非代償性肝硬変		8.5%
原発性肝細胞がん		8.3%
非代償性肝硬変		
原発性肝細胞がん		8.3%
死亡		12.9%
原発性肝細胞がん		
死亡		20%
肝移植		
移植後初年度 死亡		13.6%
2年目以降 死亡		5.2%

論文	198
著者	Hayashida K, Nagasue I, Fukuda T, Gunji A.
題名	The natural history model of hepatitis C virus infection and the economic evaluation of alpha interferon treatment.
雑誌;巻(号);ページ	J Epidemiol; 12(1): 22-32
公表年	2002
分析方法	費用便益分析
分析の立場	社会の立場
研究目的	モデルによるHCV感染の自然史の検証と経済評価
介入方法	インターフェロン(IFN)治療 600MIU
比較対照	IFN治療なし
評価指標	総便益
地域・設定	日本
モデル	マルコフモデル
有効性データ・推移確率	出版された論文、献血者データ、死亡統計から引用
経済的評価のエンドポイント	総便益
費用データ	1) 直接費用と間接費用を含む 2) 厚生労働省の患者調査、原発性肝細胞がん(HCC)の入院費用は6施設からのデータを用いた。外来費用は推定値。間接費用は1995年の賃金統計より推定
割引率	費用と便益は5%で割引を実施
不確実性の分析	感度分析を実施。HCC入院患者の医療費、IFN治療費、慢性C型肝炎からHCCの発症確率、完全寛解率、慢性C型肝炎外来患者の就業率、肝硬変外来患者の就業率、55~59歳の平均賃金について感度分析をしている
結果の概要	IFN治療を実施した場合の直接便益は、20歳で18,612ドル(1ドル100円として、1,860,000円)、30歳で14,818ドル(1,480,000円)、40歳で8,440ドル(840,000円)、50歳で-2,136ドル(-210,000円)であった。いずれの年代にも純便益があり、IFN治療は経済的効率に優れる。また感度分析を実施した結果、間接便益は20代で49,747ドル/人、30代で39,072ドル/人、40代で22,582ドル/人、50代で5,884ドル/人であった。敏感に影響していたのは完全寛解率、慢性肝炎患者の就業率であった。以上より、若年のうちにIFN治療を受ける場合が最も便益が大きかった
不明瞭な情報	モデルの妥当性を検証しながら使用データを修正している
遵守率の設定	IFNの効果については完全・不完全に分けている
コメント	多くの仮定のもとで算出されている。総便益は示されている

5年生存率		
肝切除後		40.8%
TAE(肝動脈塞栓術)		8%
その他の治療後		0%
原発性肝細胞がん		16.5%
治療の割合		
肝切除		33.4%
TAE		35.5%
その他の治療		31.1%
肝硬変		
原発性肝細胞がん	5年で	19.4%
死亡	5年で	15.9%
慢性肝炎		
肝硬変	5年で	14%
原発性肝細胞がん	5年で	6.24%
非感染者		
HCV感染	5年で	0.26%
上記では合わないため		
1936~40年	5年で	0.36%
1941~45年	5年で	0.29%
1946~50年	5年で	0.23%
1951~55年	5年で	0.18%
HCV感染		
慢性肝炎	5年で	11%
上記では合わないため		
男性	5年で	$P = 1/[1 + \exp(-1273 t + 4.6725)]$
女性	5年で	$P = 1/[1 + \exp(-0.0456 t + 4.739)]$
IFN治療の効果		
CR(完全寛解)		35.7%
部分反応		11.9%

論文	199
著者	Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, Okita K, Tamesa T, Oka M, Torimura T, Sata M, Takahashi S, Chayama K, Inoue Y.
題名	Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.
雑誌;巻(号):ページ	Methods Inf Med; 47(6): 529-540
公表年	2008
研究目的	実測値との比較に基づくモデルの検証
介入方法	HCVに関連する原発性肝細胞がんの治療: 肝切除(HR)、局所療法(LAT)、化学的腫瘍塞栓術(TACE)、動注化学療法(HAIC)、全身化学療法などによる治療後の長期予後の推定
介入の詳細	HR、LAT、TACE、HAIC、全身化学療法などによる治療
評価指標	生存率 (生存曲線)
地域・設定	日本(山口、広島、久留米の3大学病院)、年齢65歳、男性62%、肝硬変患者89%の集団 (早期の原発性肝細胞がん)
モデル	マルコフモデル、判断分析の組み合わせ
有効性データ・推移確率	1994年1月~2003年12月に山口、広島、久留米の3つの大学病院の初発の原発性肝細胞がんの入院患者793人から得た後ろ向きデータを使用
エンドポイント	死亡
不確実性の分析	感度分析
結果の概要	カプランマイヤー曲線とマルコフモデルによる5年生存率はそれぞれ、HRで66%と60%、LATで74%と64%、LAT + TACEで44%と38%、TACEで34%と31%、HAICで24%と26%となった
不利益の組み入れ	なし
不明瞭な情報	推移確率
遵守率の設定	なし
コメント	推移確率が100%を超えているため、記載されている数値にミスがある。実測したデータからモデルを構築しているため、生存曲線の値とモデルとの誤差が10%以内に収まっているというのは当然の結論と思われる

C型肝炎		
代償性肝硬変		7.3%
代償性肝硬変		
非代償性肝硬変		6%
肝切除による死亡		
その他の治療による死亡		0.1%
早期HCC		
肝切除後 中等度		9%
肝切除後 進行がん		45%
死亡		45%
早期HCC (早期HCCからの推移確率の合計が1を超えている)		
局所治療後 中等度		32%
局所治療後 進行がん		37%
局所治療後 重度		22%
死亡		18%
中等度HCC		
LAT+TACE後 進行がん		60%
LAT+TACE後 重度		6%
死亡		7%
進行がん		
TACE後 重度		21%
死亡		29%
重度HCC		
HAIC後 末期		17%
死亡		33%

肝炎ウイルス・肝がん検診エビデンスレポート

平成 22 年度 がん研究開発費
「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

発 行 日 平成 23 年 3 月 31 日

主任研究者 垣添 忠生

表紙デザイン 脇坂 ふじ子

宮下 千代

印刷・製本 株式会社 三田村印刷所
