

- T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Tajima K, Yatabe Y, Tanaka H, Muro K. Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(2):447-52.
- (16) Shitara K, Muro K, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Tajima K, Yatabe Y, Tanaka H, Matsuo K. Folate intake along with genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2010; 19(5):1311-1319.
- (17) Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M, Inagaki M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Sci.* 2010; 101(5):1234-1240.
- (18) Shitara K, Matsuo K, Hatooka S, Ura T, Takahari D, Yokota T, Abe T, Kawai H, Tajika M, Kodaira T, Shinoda M, Tajima K, Muro K, Tanaka H. Heavy smoking history interacts with chemoradiotherapy for esophageal cancer prognosis: a retrospective study. *Cancer Sci.* 2010; 101(4):1001-6.
- (19) Park JY, Matsuo K, Suzuki T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Oze I, Hida T, Yatabe Y, Mitsudomi T, Takezaki T, Tajima K, Tanaka H. Impact of smoking on lung cancer risk is stronger in those with the homozygous aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) null allele in a Japanese population. *Carcinogenesis* 2010; 31(4):660-665.
- (20) Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(4):400-409.
- (21) Hosono S, Kawase T, Matsuo K, Watanabe M, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kidokoro K, Ito H, Nakanishi T, Yatabe Y, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H. HLA-A alleles and cervical squamous cell carcinoma risk in Japanese women. *J Epidemiol* 2010; 20(4):295-301.
- (22) Tamura U, Tanaka T, Okamura T, Kadowaki T, Yamato H, Tanaka H, Nakamura M, Okayama A, Ueshima H, Yamagata Z, for the HIPOP-OHP research group. Changes in weight, cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary heart disease following smoking cessation in Japanese male workers: HIPOP-OHP Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2010; 17(1):12-20.
- (23) Hanioka T, Ojima M, Tanaka H, Naito M, Hamajima N, Matsuse R. Intensive Smoking-cessation Intervention in the Dental Setting *Journal of Dental Research* 2010; 89(1):66-70.
- (24) Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular

- carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat* 2009; 17(3):185-191.
- (25) Tanaka H, Tanaka M, Chen W, Park S, Jung KW, Chiang CJ, Lai MS, Mirasol-Lumague MR, Laudico AS, Sinuraya ES, Nishino Y, Shibata A, Fujita M, Soda M, Naito M, Tsukuma H, Moore MA, Ajiki W. Proposal for a Cooperative Study on Population-based Cancer Survival in Selected Registries in East Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(6):1191-1198.
- (26) 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; 148:820-826.
- (27) Tanaka H, Uera F, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A. Distinctive Change in Male Liver Cancer Incidence Rate between the 1970s and 1990s in Japan: Comparison with Japanese-Americans and US Whites. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:193-196.
- (28) Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244:771-780.
- (29) Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A. Liver cancer and its prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6:244-250.
- (30) Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Hiramatsu N, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Sasaki Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 2004; 39:1069-1077.
- (31) Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H. Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J Cancer* 2004; 112:1075-1080.
- (32) 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; 11:148-156.
- (33) Tanaka H, Nishio N, Tokunaga R, Tsukuma H. Liver cancer risk in Japanese male dentists: a long-term retrospective cohort study. *J Occup Health* 2004; 46:398-402.
- (34) Imai Y, Tanaka H, Ohsawa M. Higher frequency of HCV in patients with Non-Hodgkin lymphoma: Is it enough to suggest an association with B-Cell NHL? (Reply). *Hepatology* 2003; 37:481-482.
- (35) Imai Y, Tanaka H, Ohsawa M. Higher frequency of HCV in patients with Non-Hodgkin

- lymphoma: Is it enough to suggest an association with B-Cell NHL? (Reply). *Hepatology* 2003; 37:481-482.
- (36) Imai Y, Ohsawa M, Tanaka H, Tamura S, Sugawara H, Kuyama J, Fukada K, Yonezawa T, Matsuzawa Y. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population. *Hepatology* 2002; 35:974-976.
- (37) Tanaka H, Tsukuma H Characteristics of Japanese patients with liver cancer - epidemiological study based on a comparison between male and female patients. *Hepatology Research* 2002; 24:S11-20.
- (38) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T, Kashiwagi T, Inoue A, Kato M, Oshima A, Koyama Y, Kamada T. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87:741-749.

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」『成果概要』

研究課題：ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究

課題番号：H23-実用化-肝炎-一般-004

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：平尾智広

所属研究機関：香川大学

所属部局：医学部

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 16,900,000 (うち間接経費 3,900,000) 円

I. 研究の意義

- (1) わが国において、ウイルス性肝疾患の医療経済評価のための基盤的情報が乏しい。
- (2) B型肝炎ワクチンについて、国内の情報に基づいた費用対効果の情報乏しい。
- (3) B型・C型肝炎のウイルス検診について、国内の情報に基づいた費用対効果の情報乏しい。
- (4) B型・C型肝炎の標準的治療について、国内の情報に基づいた費用対効果の情報乏しい。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) わが国において、ウイルス性肝疾患の医療経済評価のための基盤的情報が整備される。
- (2) B型肝炎ワクチンについて、国内の情報に基づいた費用対効果が明らかになる。
- (3) B型・C型肝炎のウイルス検診について、国内の情報に基づいた費用対効果が明らかになる。
- (4) B型・C型肝炎の標準的治療について、国内の情報に基づいた費用対効果が明らかになる。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者(平尾智広)

- (1) B型肝炎の自然史モデル作成のために、先行研究の網羅的レビューを行った。
- (2) レビューに基づき、B型肝炎自然史のマルコフモデルを作成した。
- (3) B型肝炎ワクチンに関する経済評価モデル構築のため、先行研究の網羅的レビューを行った。

・研究分担者(正木尚彦)

- (1) レビューに基づき、B型肝炎自然史のマルコフモデルを作成した。
- (2) レビューに基づき、C型肝炎自然史のマルコフモデルを作成した。
- (3) 病院調査の項目を決定し、調査のための手続きを行った。

・研究分担者(八橋 弘)

- (1) レビューに基づき、B型肝炎自然史のマルコフモデルを作成した。
- (2) レビューに基づき、C型肝炎自然史のマルコフモデルを作成した。
- (3) B型、C型肝炎の各種病態の生産性損失、効用値を測定するための調査項目を作成した。

・研究分担者(佐藤敏彦)

- (1) B型、C型肝炎の各種病態の生産性損失を測定するための手法についてレビューを行った。
- (2) B型、C型肝炎の各種病態の生産性損失を測定するための調査項目を作成した。

・研究分担者(長谷川友紀)

- (1) B型肝炎の検診に関する経済評価モデル構築のため、先行研究の網羅的レビューを行った。
- (2) C型肝炎の検診に関する経済評価モデル構築のため、先行研究の網羅的レビューを行った。

・研究分担者(池田俊也)

- (1) B型、C型肝炎の各種病態の医療費を推定するため、先行研究の網羅的レビューを行った。
- (2) B型、C型肝炎の各種病態の医療費を推定するため、各種データベースの整備を行った。

・研究分担者(石田 博)

- (1) B型肝炎の標準治療に関する経済評価モデル構築のため、先行研究の網羅的レビューを行った。
- (2) C型肝炎の標準治療に関する経済評価モデル構築のため、先行研究の網羅的レビューを行った。

・研究分担者(杉森裕樹)

- (1) B型、C型肝炎の各種病態の効用値を測定するための手法についてレビューを行った。
- (2) B型、C型肝炎の各種病態の効用値を測定するための調査項目を作成した。

・研究分担者(須賀万智)

- (1) C型肝炎の自然史モデル作成のために、先行研究の網羅的レビューを行った。
- (2) レビューに基づき、C型肝炎自然史のマルコフモデルを作成した。

IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 病院情報や新たな疫学情報を加え自然史モデルを精緻化させる。
- (2) ワクチン、検診、標準的治療の介入の基本モデルを確定させる。
- (3) B型、C型肝炎の各種病態の医療費を確定する。
- (4) B型、C型肝炎の各種病態の生産性損失を確定する。
- (5) B型、C型肝炎の各種病態の効用値を確定する。
- (6) B型、C型肝炎の各種介入の費用対効果を明らかにする。

V. 行政施策への貢献の可能性

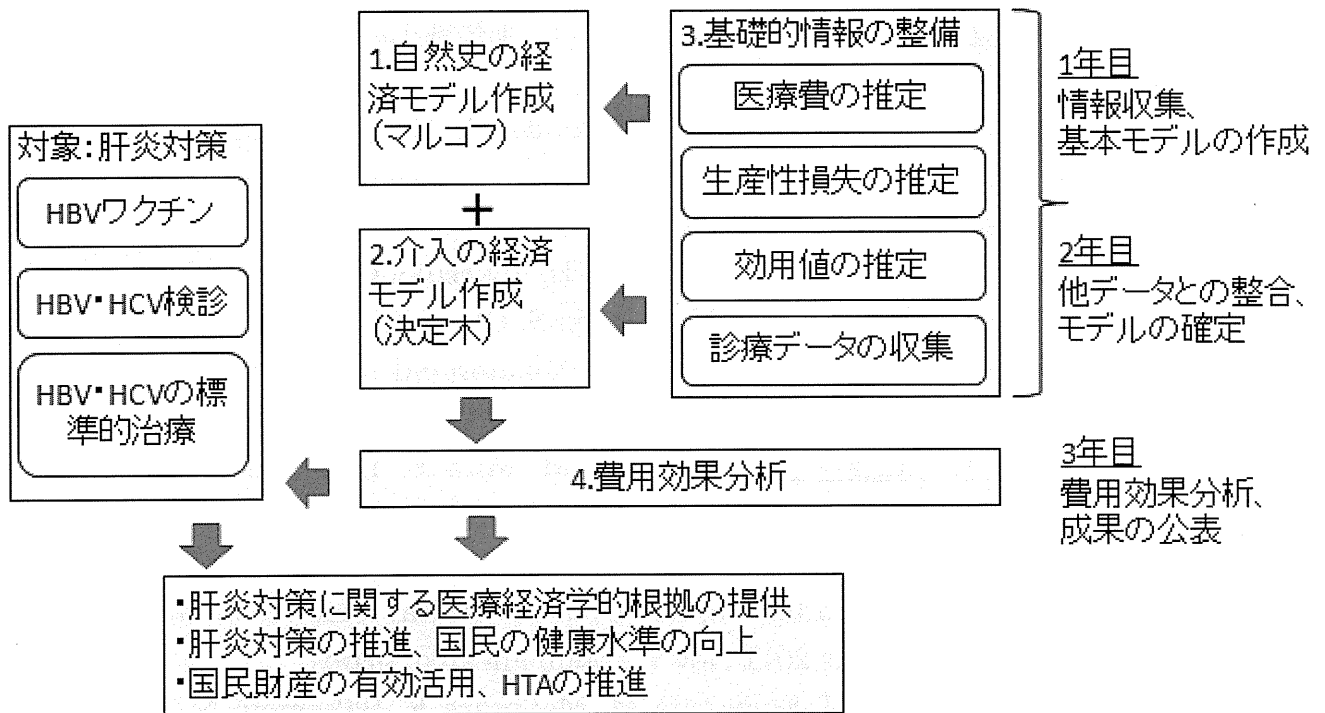
- (1) 厚生労働省の検討会においてB型、C型肝炎対策のための資料となることが期待される。
- (2) 本研究の過程で、医療経済評価のための基盤的情報が整備されることにより、今後の肝疾患に関する厚生科学研究において、費用や、効用値を考慮した研究の推進が期待される。
- (3) 国際的にみて遅れている、HTA (Health Technology Assessment) の推進につながる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 須賀万智; 赤沢 学; 池田俊也; 五十嵐 中; 小林実亜; 佐藤敏彦; 白岩 健; 杉森裕樹; 田倉智之; 種市摂子; 平尾智広; 和田耕治. 水痘ワクチンの定期接種化に関する医療経済分析. 厚生 の指標. 58(8):15-22 2011
- (2) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 41(10): 936-945, 2011.
- (3) Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
- (4) Tamada Y, Yatsunami H, Masaki N, Nakamura M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut* 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]
- (5) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsunami H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- (6) Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsunami H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res*. 2011. Dec; 41(12):1216-1222
- (7) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsunami H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2011 Nov 22.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

研究の流れ図



- ・本研究の目的は、各種肝炎対策の費用対効果を明らかにすることである。
- ・1 自然史モデル、2 介入モデルを組み合わせる費用効果分析を行う。
- ・併せて、モデルに投入する基礎的情報の整備を行う。

本年度の成果（進捗） 費用効果分析に至る作業工程に従い予定通り進捗している。

1. 自然史モデルの作成 1年次(H23年度) 2年次(H24年度)以降

B型肝炎 C型肝炎	・文献レビュー ・基本マルコフモデルの作成	・病院情報や新たな疫学情報を加え自然史モデルを確定	4. 費用効果分析 ・費用効果分析 ・成果の公表
HBVワクチン HBV・HCV検診 HBV・HCV標準的治療	・文献レビュー	・介入モデルを確定(決定木等)	
医療費の推定 生産性損失の推定 効用値の推定 診療データの収集	・文献レビュー ・調査項目設定 ・情報収集準備	・診療情報の収集 ・病態別、医療費、生産性損失、効用値の確定	

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・ 過去に所属した研究機関の履歴

- 1987年～1989年：北海道大学医学部第一外科にて、医員、研究生として肝臓悪性腫瘍の手術法に関する研究に従事
- 1992年～1993年：Harvard School of Public Healthにて、大学院生として国際保健に関する研究に従事
- 1995年～2002年：香川医科大学衛生・公衆衛生学にて、研究生、大学院生（博士課程）、助手として疫学と行政評価、産業保健領域における人的資源の有効配分、地域の健康・栄養調査法)に関する研究に従事
- 1999年～2002年：国立医療・病院管理研究所医療政策研究部および国立保健医療科学院にて、協力研究員（併任）として保健医療政策（健康寿命、疾病負担、WHO評価フレーム、医療計画、患者安全、健康日本21の地方における展開、医療技術集積性)に関する研究
- 2003年～2009年：香川大学医学部医療管理学にて、准教授（講座主任）として保健医療政策（医療技術評価、疾病負担、医療アクセス、患者安全)に関する研究に従事
- 2009年～現在：香川大学医学部公衆衛生学主任教授として保健医療政策（医療技術評価、疾病負担、医療アクセス、患者安全)及びメタボリックシンドロームの疫学、介入、地域に根ざしたメンタルヘルス対策に関する研究に従事

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 内野純一（北海道大学）
Michel Reich（ハーバード大学）
實成文彦（香川大学）
長谷川敏彦（日本医科大学）
佐藤敏彦（北里大学）
長谷川友紀（東邦大学）
池田俊也（国際医療福祉大学）
C. L. Murray（ワシントン大学）

・ 主な研究課題

- 保健医療政策（医療技術評価、疾病負担、医療アクセス、患者安全）
メタボリックシンドロームの疫学、介入、
地域に根ざしたメンタルヘルス対策

・ これまでの研究実績

- ・ MIYATAKE, Nobuyuki; SAKANO, Noriko; MURAKAMI, Shoko; HIRAO, Tomohiro. Whether increases in ambulance transports is stratified by heat stroke in Fukushima prefecture, Japan, 2011?

- Journal of Environmental Protection. 2(8):1032-1033 2011
- MIYATAKE, Nobuyuki; SAKANO, Noriko; MURAKAMI, Shoko; SUZUE, Takeshi; YODA, Takeshi; YOSHIOKA, Akira; HIRAO, Tomohiro. Air temperature was associated with ambulance transports in Osaka area, Japan. Health. 3(9):545-548 2011
 - MIYATAKE, Nobuyuki; SAKANO, Noriko; MURAKAMI, Shoko; SUNA, Shigeru; SUZUE, Takeshi; HIRAO, Tomohiro. Comparison of the changes in temperatures among rural, urban and metropolitan areas around the Inland Sea in Japan. Environmental Monitoring and Assessment. 181(1-4):525-530 2011
 - 須賀万智; 赤沢 学; 池田俊也; 五十嵐 中; 小林実亜; 佐藤敏彦; 白岩 健; 杉森裕樹; 田倉智之; 種市授子; 平尾智広; 和田耕治. 水痘ワクチンの定期接種化に関する医療経済分析. 厚生指標. 58(8):15-22 2011
 - Takeshi Yoda; Jarot Jazek Escobar Jimenes; Jephtha Christopher Nmor; Akira Yoshioka; Takeshi Suzue; Tetsuo Yanagi; Kazuo Minematsu; Kensuke Goto; Hiroshi Tachibana; Yasuyuki Rakue; Noriko Sakano; Nobuyuki Miyatake; Tomohiro Hirao. Asymptomatic Intestinal protozoan infections among inhabitants in Mexico City, Mexico. International Journal of Medicine and Medical Sciences. 3(7):223-226 2011
 - MIYATAKE, Nobuyuki; SAKANO, Noriko; MURAKAMI, Shoko; SUZUE, Takeshi; HIRAO, Tomohiro. Global warming was not proved at Showa base in Antarctica. Journal of Environmental Protection. 2(3):323-325 2011
 - Hiroko Tamura; Takeshi Suzue; Fumihiko Jitsunari; Tomohiro Hirao. Evaluation of carotid arterial intima-media thickness (IMT) and its relation to clinical parameters in Japanese children. Acta Med Okayama. 65(1):21-25 2011
 - 平尾智広、他. 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 B 型肝炎ワクチン作業チーム. B 型肝炎ワクチン作業チーム報告書. 2011 年 1 月
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rr1.pdf>
 - 平尾智広; 佐藤敏彦; 杉森裕樹; 須賀万智; 依田健志; 吉岡 哲; 宮武伸行; 小林実亜; 池田俊也. B 型肝炎ワクチンユニバーサルワクチネーションの医療経済評価. 日本衛生学雑誌. 66(2):439 2011
 - Ai Fujikawa; Takeshi Suzue; Fumihiko Jitsunari; Tomohiro Hirao. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in Takamatsu, Japan. Environmental Health and Preventive Medicine. 16(1):23-25 2011
 - MIYATAKE Nobuyuki; FUJII Masafumi; MIYACHI Mothochiko; TABATA Izumi; SUZUE Takeshi; HIRAO Tomohiro; NUMATA Takeyuki. Changes in metabolic syndrome and its components with lifestyle modification in Japanese men. Internal Medicine 49(4):261-265. 2010
 - KIMURA Toshiaki; SENDA Shoichii; MASUGATA Hisashi; YAMAGAMI Ayumu; OKUYAMA Hiroyuki; KOHNO Takeaki; HIRAO Tomohiro; FUKUNAGA Megumu; OKADAHiroki; GODA Fuminori. Seasonal Blood Pressure Variation and Its Relationship to Environmental Temperature in Healthy Elderly Japanese Studied by Home Measurements. Clin. Exp. Hypertens. 32(1):8-12 2010

- ・横堀将司、平尾智広、近藤久禎、島田靖、布施明、横田裕行、山本保博：集団災害における健康教育-国際緊急援助隊医療チーム活動の報告-、日本集団災害医学会誌、4（1）：38-42、2009
- ・辻よしみ、平尾智広：小児の入院に伴う家族の負担と QOL の関連、地域環境保健福祉研究、12（1）：51-54、2009
- ・MASUGATA Hisashi、SENDA Shoichi、HIRAO Tomohiro、et al.:A New Index of "Cardiac Age" Derived from Echocardiography: Influence of Hypertension and Comparison with Pulse Wave Velocity、Hypertens Res、31（8）：1573-1581、2008
- ・Suna S、Hirao T、et al.:Possible sources of urinary benzene among Japanese non-occupationally exposed subjects、Toxicology and Industrial Health、24：155-160、2008
- ・HIRAO Tomohiro; SUZUE Takeshi. The Effect of Public Commute System on Health Promotion and Environmental Protection. Proceedings of ASIA GIS 2008 (CD-ROM) 2008

提言等

- ・WHO の Health System Performance Assessment(HSPA)のわが国への適応に関する提言
- ・WHO の HSPA に短期専門家として参画
- ・健康日本 21 における健康寿命算出法に関する提言
- ・WHO の有害事象把握手法に関する作業部会に短期専門家として参画
- ・わが国の全国的医療事故発生頻度調査手法に関する提言及び調査の実施
- ・わが国の有害事象の発生頻度に関する提言(国立保健医療科学院の医療安全コースに反映)
- ・JICA 国際緊急援助隊の評価ガイドライン“Stop the pain”策定に参画
- ・ワクチン評価に関する小委員 WG にて HBV ワクチンの医療経済評価を担当

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」『成果概要』

研究課題：小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究

課題番号：H23-実用化-肝炎- 一般-005

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：田尻 仁

所属研究機関：大阪府立急性期・総合医療センター

所属部局：小児科

職名：主任部長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 32,500,000円

I. 研究の意義

(1) 成人のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の治療は、厚生労働省研究班によるガイドラインが適時改訂されており成人では確立していると考えられる。一方、小児については、公表された治療ガイドラインはない。新薬開発とその臨床応用が飛躍的に進みつつある現状では、小児に対する標準的な治療方法を立案する意義は極めて大きい。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の小児期における治療について、我が国の自然経過および治療成績に基づいたガイドラインを策定する。
- (2) 本研究により小児B型およびC型肝炎の感染状況および特殊治療の長期成績が全国レベルで初めて明らかとなる。
- (3) 小児B型肝炎に対してはIFN治療による長期成績と自然経過との比較による有効性の高い治療方法、また小児C型肝炎に対しては母子感染例の自然治癒と治療による治癒を包括的に考えた長期的な治療戦略を立案することが期待できる。
- (4) 以上を総合的に検討し、我が国のB型肝炎およびC型肝炎小児に対する標準的な治療方法を立案することができる。
- (5) これらの成果は、我が国における小児B型およびC型肝炎の撲滅にむけての重要な一歩となることが期待できる。

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者（田尻 仁）

(1) 臨床データ収集のための調査票作成

(2) データベース作成準備

(3) 班員の研究分担者（小児科）に、小児B型の自然経過に関する実態調査を依頼した。

- (4) 班員の研究分担者(小児科)に、小児C型肝炎の自然経過に関する実態調査を依頼した。
- (5) 班員の研究分担者(小児科)に、IFN治療を受けた小児B型肝炎の長期予後調査を依頼した。
- (6) 班員の研究分担者(小児科)に、IFN治療を受けた小児C型肝炎の長期予後調査を依頼した。
- ・研究分担者(木村 宏)
- (1) 全国の小児科入院施設およびNICUを対象に、B型肝炎およびC型肝炎に関する母子感染のアンケート調査を行い、我が国における肝炎ウイルス母子感染の年間発生数を明らかにした。
- (2) 名古屋大学医学部附属病院およびその関連施設に通院中の小児B型慢性肝炎患者およびキャリアについて、後方視的調査を行い、感染経路・予防不成功の原因などの実態を明らかにした。
- (3) 名古屋大学医学部附属病院およびその関連施設に小児C型肝炎感染患者38例について後方視的調査を行い、その自然経過、治療の実態と成績を明らかにした。
- ・研究分担者(細野覚代)
- (1) 臨床データ収集のための調査票作成
- (2) データベース作成準備
- ・研究分担者(杉山真也)
- (1) 班会議で本班研究の役割分担を確認し、小児肝炎における現状の問題点を共有した。
- (2) B型肝炎のウイルス学的検討で重要な因子となるHBV遺伝子型を決定するソフトウェアを開発し、論文化した。これにより、分子系統解析を専門としない研究者であってもウイルスの配列情報を保有していれば、容易に遺伝子型の解析が出来るようになった。
- (3) C型慢性肝炎の治療効果に関連するIL28B遺伝子多型の測定系について、現行の各種測定系の比較を行い、正確性と利便性の高い測定系として、インバーダーアッセイが妥当であることを見出した。
- ・研究分担者(乾あやの)
- (1) 臨床データ収集のための調査票作成
- (2) データベース作成準備
- ・研究分担者(牛島高介)
- 久留米大学病院及び久留米大学医療センターでの小児B型・C型肝炎の実態調査を実施(小児B型肝炎20名で全員未治療、小児C型肝炎8名(1名治療)を現在経過観察中。B型肝炎に若年性肝細胞癌4名(14歳~22歳について調査。
- ・研究分担者(長田郁夫)
- (1) 1983年から2011年に当科で経験した症例のうち、インターフェロン(IFN)療法を行ったHBV32例、HCV12例について、臨床的検討を行った。
- (2) HBVに対するIFN療法:1年以内にsero-conversionかつALT正常化した群とそれ以外を比較し、開始からDNA検査陰性化までの期間がsero-conversion群で有意に短かった(4.7 ± 4.7 vs. 15.8 ± 16.3 月; $P=0.027$)。最終予後はanti-HBe陽性無症候性キャリア28例、anti-HBe陽性慢性肝炎2例、HBeAg陽性慢性肝炎1例となった。
- (3) HCVに対するIFN療法:SVRとBR/NRの比較で、IFN期間がSVR群で有意に長かった(8.0 ± 4.0 vs. 3.9 ± 2.0 月; $P=0.046$)。
- ・研究分担者(要藤裕孝)
- 札幌医科大学小児科におけるB型およびC型肝炎患者の経過および治療状況の分析を行った。

・研究分担者 (虻川大樹)

宮城県立こども病院におけるB型・C型肝炎患者の実態を把握した

・研究分担者 (三善陽子)

(1) 大阪大学附属病院におけるB型肝炎患者の全体像の把握を行った。

(2) 大阪大学附属病院におけるC型肝炎患者の全体像の把握を行った。

・研究分担者 (鍵本聖一)

B型慢性感染に伴う肝硬変に対するHBcAb陽性ドナーからの肝移植後、HBIGとワクチンで次の長期効果を達成した：de novo HB感染の抑制、B型肝炎再燃の防止、HBV持続感染の終息HBs抗体の獲得。B型肝炎の治療とキャリアからの離脱の方策に示唆を与えた。

IV. 平成24～25年度の課題

(1) 各担当地区において小児B型肝炎の実態調査を実施する。

(2) 各担当地区において小児C型肝炎の実態調査を実施する。

(3) 各担当地区においてIFN治療を受けた小児B型肝炎の長期予後調査を実施する。

(4) 各担当地区においてIFN治療を受けた小児C型肝炎の長期予後調査を実施する。

(5) 小児B型肝炎の長期予後の予測およびIFNの長期効果について疫学的な解析を行う。

(6) 小児C型肝炎の長期予後の予測およびIFNの長期効果について疫学的な解析を行う。

(7) 我が国のB型およびC型肝炎の小児に対する標準的な治療方法についてまとめる

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 厚生労働省への研究報告書および研究成果発表会等において、小児期に対するB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の治療ガイドラインを公表する。

(2) 厚生労働省の関係する機関のホームページなどを介して上記治療ガイドラインを、小児期のウイルス肝炎の診療を行う小児科医を始めとした医療関係者に周知する。そのような事業によって我が国における小児B型およびC型肝炎の撲滅が促進されることが期待できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

(1) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. Cancer Causes Control 2011;22:523-7.

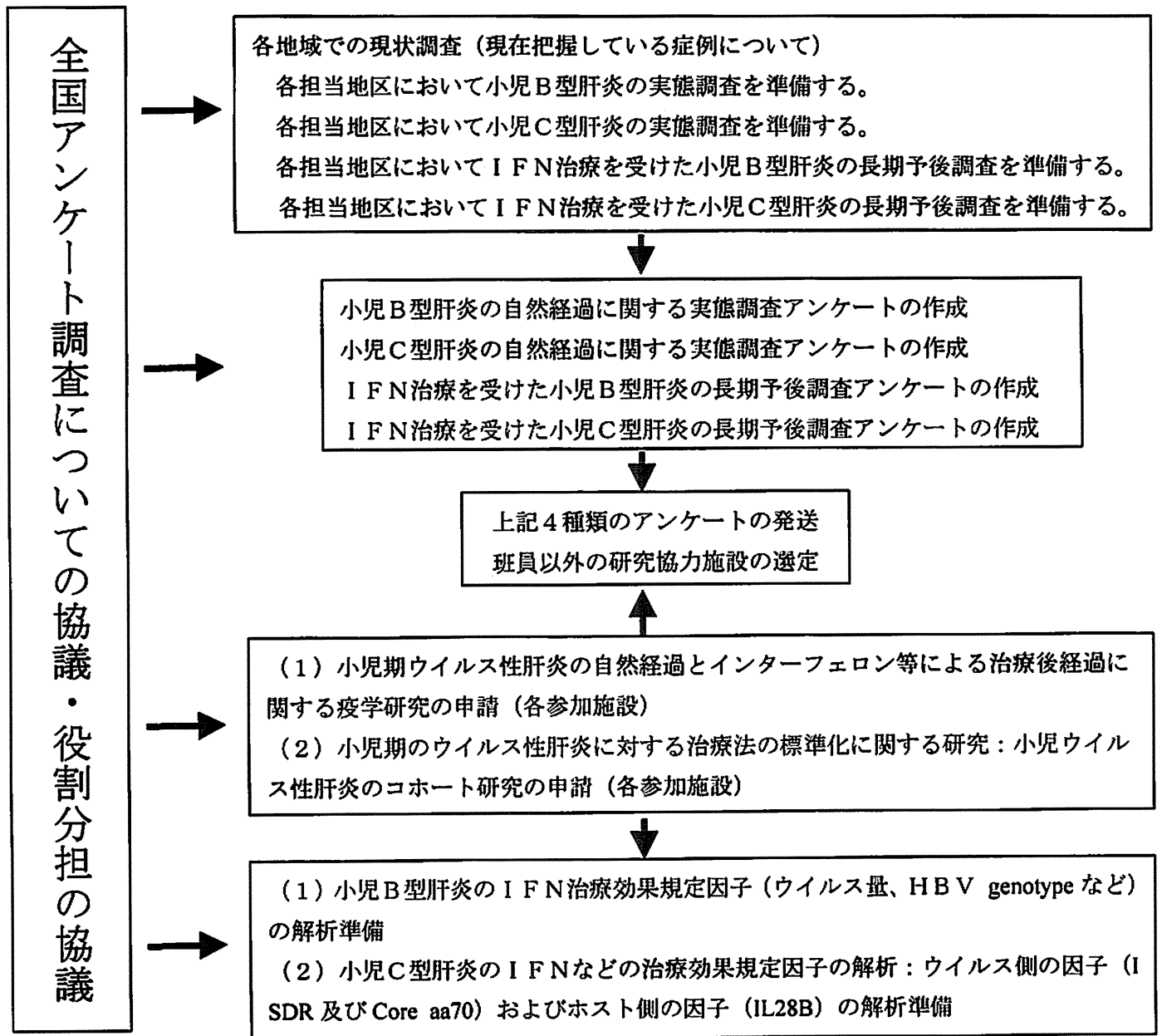
(2) 田尻仁, 高野智子。小児の肝疾患 up to date—C型肝炎。小児科 52 巻 Page29-34, 2011

(3) Gotoh K, Ito Y, Suzuki E, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons. Pediatr Transplant 15: 112-116, 2011

- (4) Torii Y, Kimura H, Gotoh K, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29: 4187-9, 2011
- (5) 木村 宏. 小児科領域での抗ウイルス薬の使い方. 小児の感染症診療の落とし穴. 尾内一信、編. 南江堂、p12-15, 2011
- (6) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2011 Oct;41(10):936-45.
- (7) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsunashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1853-60.
- (8) Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T; Working Group for the Study of Pegylated Monotherapy for Children with Chronic Hepatitis C in the Japan Society of Pediatric Hepatology. Efficacy of pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* • 2011
- (9) Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J. Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol.* • 2011
- (10) 長田郁夫、村上 潤：肝炎ウイルスの母子感染・母子感染（金原出版）・2011
- (11) 村上 潤、長田郁夫：C型肝炎ウイルス母子感染および家庭内感染とその予防対策・日本臨床 69 増刊号・2011
- (12) 村上 潤、長田郁夫：生理的胆汁うっ滞・小児内科 43・2011
- (13) 長田郁夫、堂本友恒、村上 潤：黄疸・小児看護 34・2011
- (14) 長田郁夫、村上 潤：ウイルス性肝炎・周産期必修知識・2011
- (15) 松下博亮、村上 潤、宮原直樹、村山 圭、宮原史子、美野陽一、中川ふみ、堂本友恒、船田裕昭、梶 俊策、長田郁夫、近藤章子、大野耕策、神崎 晋：肝障害・難治性下痢を契機に見されたミトコンドリア呼吸鎖 I 異常症・日本小児科学会雑誌・2011
- (16) 村上 潤、長田郁夫：肝生検・小児科診療 75 増刊号・2012 (印刷中)
- (17) 長田郁夫：B型肝炎ワクチン～母子感染予防 (selective vaccination) から universal vaccination へ～. 日本産婦人科医会報・2012(印刷中) (2)
- (18) 鍵本聖一 【小児の輸液ベーシックガイド】肝性脳症、肝不全 小児科診療 74:Page253-259、2011
- (19) 金井宏明, 西崎直人, 平野大志, 藤永周一郎, 鍵本聖一 劇症肝不全 2 例に対する人工肝補助療法の経験. 日本小児科学会雑誌 115 : Page661-662、2011

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。（研究代表者には下線をつけて下さい）

・ 過去に所属した研究機関の履歴

- 大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学
- 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

森島 恒雄 (岡山大学大学院 医歯学総合研究科)
田中 英夫 (愛知県がんセンター研究所 疫学予防部)
田中 靖人 (名古屋市立大学大学院 医学研究科)
藤澤 知雄 (済生会横浜市東部病院こどもセンター)
溝上 雅史 (国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター)
三代 俊治 (東芝病院 研究部)

・ 主な研究課題

- (1) B型肝炎の母子感染および水平感染の実態解明とワクチン戦略の再構築に関する研究
- (2) 小児C型肝炎の治療戦略および母子感染の自然経過に関する研究
- (3) 炎症性腸疾患小児におけるプリン代謝拮抗薬の臨床効果の個人差に関する研究

・ これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体文字**で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

(1) *Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. Cancer Causes Control 2011 Mar;22(3):523-7.*

(2) Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, Shimizu T, Fujisawa T. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol 2009 Nov;21(11):1256-60.*

(3) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int 2008 Feb;50(1):138-40.*

(4) Miyoshi Y, Tajiri H, Okaniwa M, Terasawa S, Fujisawa T, Iizuka T, Ozono K. Hepatitis C virus infection and interferon therapy in patients with Down syndrome. *Pediatr Int 2008 Feb;50(1):7-11.*

(5) Kusakabe A, Tanaka Y, Kurbanov F, Goto K, Tajiri H, Murakami J, Okuse C, Yotsuyanagi H, Joh T, Mizokami M. Virological features of hepatitis B virus-associated nephropathy in Japan. *J Med Virol 2007 Sep;79(9):1305-11.*

(6) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, Murakami J, Tokuhara D, Mizokami M. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol 2007 Jul;79(7):922-6.*

(7) Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Hasegawa Y, Ozono K. Acute exacerbation of hepatitis in a boy with chronic HCV genotype-2 infection after a 9-year period of normal transaminases

levels. *Eur J Pediatr* 2007 May;166(5):501-2. Epub 2006 Oct 28.

(8) Shiraki K, Morishima T, Terasawa S, Koike M, Fujisawa T, Tajiri H; OPC-18 Study Group. Long-term virological response and growth rate of children with chronic hepatitis C who received natural interferon-alpha. *Eur J Pediatr* 2002 Nov;161(11):629-30.

(9) Kato S, Ozawa K, Konno M, Tajiri H, Yoshimura N, Shimizu T, Fujisawa T, Abukawa D, Minoura T, Iinuma K. Diagnostic accuracy of the 13C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2002 Jul;97(7):1668-73.

(10) Tajiri H, Tanaka T, Sawada A, Etani Y, Kozaiwa K, Mushiake S, Mishiro S. Three cases with TT virus infection and idiopathic neonatal hepatitis. *Intervirology* 2001;44(6):364-9.

(11) Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka-Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(10):790-3.

(12) Kato S, Tachikawa T, Ozawa K, Konno M, Okuda M, Fujisawa T, Nakazato Y, Tajiri H, Iinuma K. Urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):E87.

(13) Ozaki Y, Tajiri H, Tanaka-Taya K, Mushiake S, Kimoto A, Yamanishi K, Okada S. Frequent detection of the human herpesvirus 6-specific genomes in the livers of children with various liver diseases. *J Clin Microbiol* 2001 Jun;39(6):2173-7.

(14) Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Jan;20(1):10-4.

(15) Yoshimura N, Tajiri H, Sawada A, Kozaiwa K, Ida S, Fujisawa T, Konno M, Kato S. A 13C-urea breath test in children with *Helicobacter pylori* infection: assessment of eradication therapy and follow-up after treatment. *J Gastroenterol* 2001 Sep;36(9):606-11.

(16) Matsumoto S, Nakajima S, Nakamura K, Etani Y, Hirai H, Shimizu N, Yokoyama H, Kobayashi Y, Tajiri H, Shima M, Okada S. Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Pediatr Nephrol* 2000 Dec;15(3-4):271-3.

(17) Tada K, Tajiri H, Kondou H, Mishiro S, Okada S. Confirmation of mother-to-child transmission of TT virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Mar;19(3):255-6.

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」『成果概要』

研究課題 : 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立
課題番号 : H23-実用化-肝炎-一般-006
予定期間 : H23年度からH25年度まで
研究代表者 : 工藤 正俊
所属研究機関 : 近畿大学医学部
所属部局 : 消化器内科
職名 : 主任教授
年次別研究費(交付決定額) : 1年目 58,500,000円

I. 研究の意義

- (1) 慢性ウイルス性肝疾患において、肝線維化が強くなるほど発癌・胃食道静脈瘤などの門脈圧亢進症状・肝不全のリスクなどが上昇する。
- (2) 肝線維化の評価は、肝生検で行うことが多いがサンプリング・エラーの問題は無視できない。また出血のリスクもあり患者にとっては負担も大きく繰り返し行うことには不向きであり、治療経過の評価に利用できない。
- (3) 肝生検に代わる非侵襲性肝線維化診断法を確立することが望ましい。
: 本研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術 Real-time Tissue Elastography (以下 RTE) を新たに開発して、慢性肝疾患における肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指す。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術である RTE を用いて、慢性肝疾患における肝線維化の定量的評価と、正確な非侵襲的線維化診断法の実現を目指す。更に、肝発癌や門脈圧亢進症の発現予測についても多施設での前向き試験も行う。
- (2) 直接的効果 ;
本研究により、RTE による正確な定量的肝線維化測定方法が確立されれば、ウイルス性肝疾患患者にとって負担の軽減となる。また繰り返し検査を行えることが大きなメリットとなる。これまでは肝生検を行うことが多かった肝線維化診断において、安全かつ正確な方法を世界に発信できることとなる。更にこの結果は日本のみならず、世界の診療にも大きな影響を及ぼすものと予想される。肝生検に代わり RTE が肝線維化診断のゴールドスタンダードになる可能性がある。
- (3) 間接的効果 ;
RTE を行うことで、肝発癌や門脈圧亢進症のリスクの高い患者を絞り込むことができる。絞り込みを行うことで無駄な医療費を削減できると同時に、肝発癌の早期発見・早期治療につながり慢性肝疾患患者の QOL の向上や余命延長が得られることになる。インターフェロン施行前にもインターフェロンの治療対象の絞り込み並びに治療効果予測の指標になると考えられる。

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく

具体的に記述してください。

・研究代表者およびその他の研究分担者

(1) 肝組織病理診断結果と比較して、診療支援ソフトを用いて RTE による定量評価の結果の正確性評価を下記 21 施設に於いて多施設共同研究として行っている。目標症例数 500 例と設定し、既に 198 名のエントリーを完了しており、現在解析中である。

1. 近畿大学医学部 消化器内科
2. 南和歌山医療センター
3. 大阪市立大学 肝胆膵内科
4. 大阪赤十字病院 消化器科
5. 市立貝塚病院 内科
6. 市立横手病院 消化器科
7. 日立総合病院 内科
8. 東邦大学医療センター大森病院 消化器内科
9. 東京医科大学 消化器内科
10. 名古屋大学医学部 消化器内科
11. 名古屋市立大学 消化器・代謝内科学
12. 桑名市民病院 内科
13. PL 病院 内科
14. 大阪府立成人病センター 検診部／肝胆膵内科
15. 和歌山県立医科大学 第二内科
16. 鳥取大学 保健学科 病態検査学
17. 島根大学 第二内科
18. 香川大学医学部 消化器・神経内科
19. 香川県立中央病院 内科
20. 健康保険八代総合病院 消化器内科
21. 愛媛大学 先端病態制御内科学

・研究分担者(椎名 毅)

(1) RTE 画像の正確な定量化診療支援ソフトの開発を行っている。今年度は、力学的モデルを構築し RTE 画像の評価を行った。

エラストグラフィに基づき線維化のレベルを定量的に評価するためには、線維化の進行が歪み像に反映するメカニズムの明確と、それによる最適なパラメータの抽出や測定法を検討する必要があると思われる。

そこで、力学的特性を組み込んだ組織モデルを構築し、線維化の進行が、肝組織の力学的特性にどう影響し、その結果、組織弾性像にどのように反映されるか検討した。まず、線維化モデルとして、慢性肝炎の進行度に伴う線維化と結節の形成過程のモデル化を行った。これは、ポテンシャル関数を用いて、その重ね合わせにより再生結節が徐々に大きくなる過程を模擬し、これらのポテンシャル場の谷の部分から線維化部を抽出する。次に、弾性変形モデルを構築した。すなわち、上記で作成した線維化部と実質部に対してヤング率を割り当て、外力を与えられた際の変形を 2 次元 FEM

解析で求め、ひずみ像を再現した。

正常な肝臓組織として、40mm×40mm の範囲に肝小葉の直径が 1mm となるように 2538 個の中心点をもつポテンシャル場を作成した。肝硬変の進行に伴って中心点同士を結合させ、それぞれの状態においてポテンシャル場を作成し、線維化部を抽出した結果をⅦ図 1 に示す。また、ヤング率分布を設定した結果をⅦ図 2 に示す。さらにⅦ図 2 のモデルに対し上部から 50Pa (約 1%) の圧力で圧迫した際の歪み分布解析結果をⅦ図 3 に示す。なお、いずれの図においても画像のサイズは 30mm×30mm である。Ⅶ図 3 の結果より、肝硬変の進行に伴い低歪み領域の面積が増えていき、また分布が複雑になっていくのが確認され、超音波エラストグラフィで観測されるものと同様の傾向を示した。

IV. 平成 24～25 年度の課題

(1) 平成 24 年度

a. RTE 画像の正確な定量化診療支援ソフトの開発：

力学的モデルを用いて組織弾性イメージング法をシミュレートし、線維化の程度を特徴づける最適なパラメータ、計測条件、適用範囲と限界等について検討を重ね、その結果を用いて組織弾性イメージングによる慢性肝炎の定量的診断支援システムの開発を進める。

b. 診療支援ソフトを用いて RTE による定量評価の結果の正確性を評価：

RTE 画像解析結果と肝組織病理診断結果と比較して、診療支援ソフトを用いた RTE の定量評価の結果の正確性を評価する。

RTE 画像解析において、主観性を排除するため中央判定を行う。

肝組織診断も、日本の 3 名の肝臓病理の専門家によりブラインドリーディング行う。

両者を対比することにより客観性と RTE の正確性を担保する。

目標症例数 500 例、既に 198 名のエントリーを完了しているため、24 年度中に目標症例数のエントリーを終了することを目標とする。

(2) 平成 25 年度

RTE による肝炎ウイルス性患者における肝発癌・門脈圧亢進症の発現予測に関する多施設共同前向き観察研究を行う (目標症例数 1,000 例)。

C 型慢性肝炎においては、FibroScan の測定値である LSM 高値例ほど有意に高い肝発癌率であると報告された。しかし、発癌例では非発癌例に比べて transaminase 値が優位に高値であり、肝線維化のみが肝発癌と関係していたとは言いきれない。この研究では、症例数を 1000 例とし、RTE 画像から患者の層別化を行い各層群間で肝発癌率や門脈圧亢進症発現に有意差があるかどうかを、多施設共同研究を行い確認する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 厚生労働省の検討会において C 型肝炎治療のための資料となることが期待される。

(2) 肝生検より医療費的には非常に安く抑えることが出来るため、非侵襲的検査の普及により医療費の削減効果が期待できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

現在のところ、本研究成果の発表には至っていない。