

201240002A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

# 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相崎 英樹

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

# 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相崎 英樹

平成25（2013）年 3月

## まえがき

昨年度までの肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査から、C型肝炎もB型肝炎もコントロール可能な疾患になりつつあるにも関わらず、肝炎ウイルス検診陽性者の多くが適切な治療を受けられていないことがわかってきました。そこで、検診により見いだされた肝炎ウイルス陽性者を医療機関へ導入し、その後のフォローアップが必要であると考えられます。しかし、自治体が保有する肝炎ウイルス検査陽性者リストは高度な個人情報であるため、自治体はその扱いに慎重にならざるを得ない状況です。

本研究班は、放置した場合、肝硬変、肝臓と進行することから「命のリスト」ともいえる肝炎ウイルス検査陽性者リストの有効利用を図りつつ、その高度な個人情報の保護という相矛盾する課題を解決する方法を見出すことを目的にしております。昨年度から、肝炎ウイルス検査陽性者の個人情報は自治体が保管したまま、追跡システムの人的・予算的負担を感染研が担うことで、「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築し、モデル地区を設定して、肝炎ウイルス検査陽性者の現状把握および治療勧奨を始めております。個人情報保護と自治体の人的・予算的負担の問題を解決することを可能にした本システムは幅広い自治体で受け入れ可能と考えられます。3年間の研期期間の最終年の本年度は本システムの効果を検証すると共に、より多くの自治体が参加しやすいようにガイドラインを策定したいと考えております。

最後に、本研究に貢献いただいた研究分担者ならびに研究協力者の方々、また外からこの研究を支えてくださった多くの方々に、心から御礼申し上げます。

平成25年3月

研究代表者 相崎 英樹（国立感染症研究所ウイルス第二部）

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究の総括・・・ 3  
相崎 英樹

## II. 分担研究報告

1. 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点・・・ 17  
正木 尚彦
2. 肝癌のデータ収集の実例～日本肝癌研究会原発性肝癌追跡調査報告から  
～・・・ 19  
工藤 正俊
3. 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究・・・ 21  
菊池 嘉
4. 検診で見出されたB型肝炎例の受診・治療状況・・・ 25  
酒井 明人
5. ウイルス肝炎診療の均てん化と効率化をめざした診療ネットワークの構築  
に関する研究・・・ 28  
坂本 穰
6. 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究・・・ 37  
渡邊 綱正
7. 肝炎ウイルス陽性者の後ろ向き調査・・・ 40  
吉岡健太郎
8. 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査に関する研究・・・ 44  
米田 政志
9. 肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査システム構築に向けて・・・ 47  
片野 義明
10. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析・・・ 51  
相崎 英樹

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	57
IV. 研究成果の刊行物・別冊	71



# I . 総括研究報告

## 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

研究代表者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長

### 研究要旨

既に山梨県では多くの慢性疾患を含む「診療ネットワーク」、富山県も肝炎ウイルス検査陽性者から同意書を得ることで拠点病院が直接陽性者を追跡できるシステム構築に成功している。一方、愛知県のような地域では、複数の医療機関が存在し、陽性者-自治体-医療機関の連携が弱いため、山梨県や石川県とは異なる「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」が必要と考えられた。そこで、陽性者個人情報自治体が保管したまま、追跡システムの人的・予算的負担を感染研が担うことで、「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築し、自治体が参加しやすい本システムを愛知県の4自治体をモデル地区として、陽性者の現状把握、治療勧奨を開始している。本肝炎ウイルス検査陽性者追跡システムは幅広い自治体で受け入れ可能と考えられる。

### 分担研究者

正木尚彦（国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター肝炎・情報センター長）

工藤正俊（近畿大学医学部消化器内科・教授）

菊池嘉（国立国際医療研究センターエイズ治療開発研究センター・部長）

吉岡健太郎（藤田保健衛生大学肝胆膵内科・教授）

米田政志（愛知医科大学消化器内科・教授）

酒井明人（金沢大学附属病院光学医療診療部・准教授）

坂本穰（山梨大学医学部附属病院肝疾患センター・センター長・准教授）

渡邊綱正（公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科・講師）

片野義明（名古屋大学医学部附属病院消化器内科・講師）

### A. 研究目的

HBV感染にはラミブジンやエンテカビルなどによる化学療法が導入され、コントロール可能になりつつある。また、HCV感染に対する治療法もプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤の導入も間近であり、経口薬だけでHCVを撲滅するというのも夢ではないと期待できる昨今である。一方で、肝炎ウイルスキャリアは無症候性の症例も多く、医療機関に補足されていない症例が多く存在すると考えられている。そのために節目検診・節目外検診が実施され、その後も保健所等における肝炎ウイルス検査が実施されている。この検診により見いだされる陽性者を医療機関へ導入し、その後のフォローアップが陽性者の予後にとり重要である。しかし、一方でこの検診結果は個

人情報であるため、医療機関側からのアクセスは困難である。したがって、検診実施者と検診受験者、医療機関の連携をどのように図るかが重要となっている。

本研究では肝炎ウイルスキャリアの情報収集の在り方を検討するために、HIV感染者や肝がん患者などの登録方法に関する情報、諸外国における肝炎ウイルスキャリア検診とそのフォローアップに関する情報を収集し検討する。さらに、自治体との連携、かかりつけ医・専門医療機関との連携を築き、各地域における肝炎検診陽性者の情報収集における個人情報の取り扱い方について検討する。肝炎検診陽性者を医療機関で補足および追跡が可能なシステムを構築することにより、肝炎キャリアの予後向上に資することが期待できる。

また、治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルス残存やウイルス血症の再燃に関する議論があり、「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。この概念はキャリアの予後を考える上でも重要である。肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査において見出された「潜在的肝炎ウイルス感染」の病態を解明し、適切なフォローアップの方法を決定したい。

## B. 研究方法

### 1. 情報収集の仕方の検討

既に構築されている肝疾患に対するIFN治療効果判定報告書の情報収集システム、肝がん患者登録システム、HIV感染者管理システムを参考に、キャリアの情報収集の内容、匿名化等について検討を行う。

#### 1) 肝癌のデータベース (工藤班員)

日本肝癌研究会で行っているデータ収集方法を参考に参考にする。

#### 2) IFN治療医療費助成事業のデータベース (正木班員)

先行する厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究 (H21-肝炎-一般-012)」で収集した患者情報、および、各自治体が平成 20

～22年度にIFN医療費助成交付を決定した患者母集団情報のうち、C型肝炎患者の年齢分布のみを検討対象とした。

#### 3) ウイルス性感染症の診療データ (菊池班員)

現状の肝炎症例の収集の情報を調査の上、現在一般に用いられているITテクノロジー/ソリューションの中から、より情報共有を円滑化し、有効に役立てることができるものを検討する。

## 2. 肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査システム構築

人口や医療環境が異なる石川県、山梨県、愛知県での肝炎ウイルス検査陽性症例情報収集の取り組みについて、その過程で明らかになった問題点等を解析した。

### 1) 山梨県での診療ネットワークの構築 (坂本班員)

診療ネットワークシステム「慢性疾患診療支援システム」を肝炎に特化した形式に改修して、共有し、診療の均てん化と効率化をめざした診療ネットワークの構築と実証実験を行った。

### 2) 富山県での検診フォローアップ (酒井班員)

患者の同意のもとに石川県肝炎診療連携により移管された検診フォローアップデータと今回の専門医受診による診断、治療データを統合したデータベースを作成した。データベースをもとに肝炎ウイルス検査要精検症例の検診からの受診状況、診断名の変遷、治療状況をC型肝炎症例と比較した。

### 3) 愛知県での追跡調査システム構築 (米田、吉岡、片野、渡邊班員)

愛知県では、昨年度 54 自治体で 33344 件の肝炎検査が行われ、陽性者への告知は 4 割が自治体、残りは委託機関から行われ、その方法は 3 割が郵送によるものであり、さらに 1 年以上追跡しているのは 1 自治体のみであった。そこで、4 自治体をモデル地区として選択し、肝炎ウイルス検査陽性者の現状把握のためのアンケート調査と治療勧奨を行った。



### 3. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析（相崎）

C型肝炎、B型肝炎から治癒し、血中HBV DNA、HCV RNA 陰性後、肝機能異常が継続している症例について、採血および同時期に肝生検を行う。肝生検サンプルはウイルス核酸検査用と電子顕微鏡観察用に分けて、ウイルス核酸検査用サンプルは凍結後感染研に輸送し、電子顕微鏡観察用サンプルはその場で処理後共同研究者の医科歯科大学へ輸送する。

#### （倫理面の配慮）

各種研究材料の取り扱い及び組換えDNA実験は国立感染症研究所内のバイオリスク管理委員会、組換えDNA実験委員会等の承認を受けて行った。本調査についての倫理的側面は国立感染症研究所、および各大学医学部倫理審査委員会で審査承認を得ることにしている。

## C. 研究結果

### 1. 情報収集の仕方の検討

#### 1) 肝癌のデータ収集（工藤班員）

日本肝癌研究会の情報のデータベース移行の検討作業などを学んだ。

#### 2) IFN治療医療費助成事業のデータベース（正木班員）

26自治体が平成20年度～22年度の3年間に交付したC型肝炎患者インターフェロン治療費助成の件数は総数で43,846件であった。

#### 3) ウイルス性感染症の診療データ（菊池班員）

今年度の研究では、現在紙の媒体を用いて取組まれている情報共有を、より省力化することを目標として取り組んだ。

### 2. 肝炎検査陽性者の追跡調査システム構築

#### 1) 山梨県での診療ネットワークの構築（坂本班員）

これまでに27医療機関が、このネットワークに参加している。対象疾患は慢性肝炎のほか、糖尿病・緑内障・慢性腎不全・難聴・発達障害であり、参加患者数

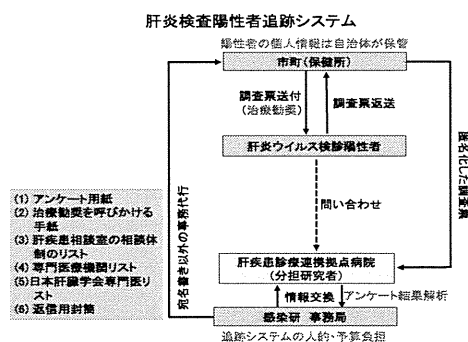
は1500名を超えている。肝炎患に関しては、患者の個人情報保護およびヒトゲノムに関する倫理規定を配慮した上での、ウイルス遺伝子・宿主遺伝子情報の共有をはかることを可能にするほか、B型肝炎や肝がんにも応用可能な画面への改修を行い、現在120名ほどの患者を登録した。

#### 2) 富山県での検診フォローアップの試み（酒井班員）

肝炎ウイルス検診では平成14年から18年までの5年間にB型、C型肝炎それぞれ約十万人が要精検となった。しかしながら検診後の状況はあきらかとなっていない。石川県では検診開始当初より患者同意を得てフォローアップ事業を継続しており、されに平成22年度より患者再同意のもとにデータの統合、専門医療機関受診勧奨を行ってきた。今回統合データにより検診症例、特にB型肝炎症例の受診状況、病態の変遷、および治療状況を明らかにした。

#### 3) 愛知県での追跡調査システム構築

感染研事務局から自治体に、「アンケート用紙、治療勧奨を呼びかける手紙、肝炎患相談室の相談体制のリスト、専門医療機関リスト、日本肝臓学会専門医リスト、返信用封筒」を送り、自治体で肝炎ウイルス検診陽性者の住所に郵送した。陽性者からの調査票は自治体に返送してもらい、匿名化後、分担研究者へ郵送し、分担研究者の施設でアンケートの解析を行った。



#### (1) 豊田市（米田班員）

愛知県豊田市の協力を得て自治体によ

る保健所および委託医療機関における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で陽性者の現状を検証した。平成20年から23年度の豊田市における肝炎ウイルス検診受診者9,614名のうちHBs抗原陽性者(B型)66名(0.69%)、HCV抗体陽性者(C型)63名(0.65%)の計129名を対象にアンケートを送付し回答を回収した。回答回収率は49.6%であり、B型42.4%、C型57.1%とC型の回収率が高く、検診後に医療機関受診をした者はB型64.3%、C型86.8%とC型が有意に多かった。受診後診断は、B型は8割が問題なしであったが、C型では問題なしは6割で、慢性肝炎36.4%、肝硬変9.1%、肝細胞癌6.1%であった。治療では、未治療がB型88.9%に比しC型は47.1%で半数以上が何らかの治療を受けていた。

#### (2) 岡崎市(吉岡班員)

[B型肝炎ウイルス陽性者]

アンケートの回収率は54.3%(72/159)であった。検診陽性者のうち病院・医院を受診した人は54名(75%)であった。診断は肝機能異常なし25名(46%)、軽度肝機能異常あるが問題なし11名(20%)、慢性肝炎6名(11%)、肝硬変1名(2%)、肝細胞癌3名(6%)であった。治療は経過観察のみ40名(74%)、経口薬2名(4%)、IFN以外の注射薬1名(2%)、抗ウイルス薬4名(7%)であった。

[C型肝炎ウイルス陽性者]

アンケートの回収率は54.8%(70/153)であった。検診陽性者のうち病院・医院を受診した人は56名(80%)であった。診断は肝機能異常なし10名(17%)、軽度肝機能異常あるが問題なし11名(20%)、慢性肝炎23名(41%)、肝硬変2名(4%)、肝細胞癌4名(7%)であった。治療は経過観察のみ18名(32%)、経口薬8名(14%)、IFN以外の注射薬5名(9%)、IFN12名(21%)であった。

#### (3) 東海市(渡邊班員)

平成20年から23年度までの検診結果から、肝炎ウイルス(B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス)陽性者、かつ追跡調査可能な対象者13名に対してアンケートを

郵送し、10名から回答を得た。結果の内訳は、男性6名、女性3名(不明1名)。50歳未満が4名、50歳台1名、60歳台3名、70歳台が2名。肝炎ウイルス陽性者4名が医療機関受診をしておらず、その理由として「どこに行けばよいかわからない」などの回答があった。また、肝臓専門病院を受診した割合は2割で、肝臓専門医師の診察を受けた割合は1割のみであった。さらに、病院受診者の半数は、「通院しなくてよい」と言われ、その後の通院を終了していた。通院患者3名のうち、治療介入したのは1名のみで、その内容はウルソなどの経口薬であり、インターフェロン(IFN)などの積極的治療は1例も導入されていなかった。病院受診者6名にIFNを受けたことが無い理由を尋ねたところ、5例は医師からIFNはしなくてよいといわれ、1名は説明がなかった。さらに、医師から言われた治療不要の理由として、「肝機能が正常であるから」が半数以上をしめた。

#### (4) 豊橋市(片野班員)

愛知県豊橋市における肝炎ウイルス検査実施状況を確認し、平成19年度から平成23年度の5年間におけるウイルス検査陽性者の検査後の動向をアンケート調査した。肝炎ウイルス検査での要医療者59名を対象者とし、性、年齢、検査後の医療機関受診の有無、受診医療機関が専門医療機関かどうか、診断、治療、IFN治療の有無、現在の通院・治療状況について調査した。31名から回答が得られ、回収率は52.5%であった。男性9名、女性21名、性別回答なし1名で平均年齢55.2歳であった。検査後26名(83.9%)は医療機関を受診しており、専門医療機関は16名で非専門医療機関が8名であった。14名は異常なし、もしくは問題なしとされ、13名は経過観察のみであったが、8名がIFN治療を受けていた。IFN治療は専門医療機関かどうかは関連がなかったが、非専門医療機関の場合その後の通院をやめている割合が高くなっており、IFN治療をしなくとも経過観察の必要性からは専門医療機関を受診する意義は大きいと考え

られる。肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診導入は重要であり、肝炎ウイルス陽性者のフォローアップ体制の確立が必要である。

### 3. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析（相崎）

「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」について、組織内のウイルス量を解析したところ、C型肝炎症例では血中では困難だったものの、肝組織内からウイルス遺伝子を定量可能であった。血中HCV RNA量が多いC型肝炎患者の肝組織内のHCV RNA量は $10^5$  copies/ug Total RNA、「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」では $10^{3-4}$  copies/ug Total RNA、JFH1感染細胞では $10^{7-9}$  copies/ug Total RNAであったことから、電顕観察では、HCV感染細胞内で観察されたオルガネラ変化の情報が患者の組織の観察でも役に立つものと考えられた。

### D. 考察

県によって、自治体・かかりつけ医・専門医療機関・拠点病院間の連携に大きな違いを認めたため、それぞれの地域の実情にあった「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」が必要と考えられた。山梨県では既に多くの慢性疾患を含む「診療ネットワーク」が構築されており、肝炎ウイルス検査陽性者情報もこの中で管理可能となっている。また、富山県も肝炎ウイルス検査陽性者から同意書を得ることで拠点病院が直接陽性者を追跡できるシステム構築に成功している。一方、愛知県のような地域では、多数の医療機関が存在し、陽性者-自治体-医療機関の連携が弱いため、山梨県や石川県とは異なる「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」が必要と考えられた。そこで、陽性者個人情報は自治体が保管したまま、追跡システムの人的・予算的負担を感染研が担うことで、「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築した。自治体が参加しやすい本システムを愛知県の4自

治体をモデル地区として、本年度より陽性者の現状把握、治療勧奨を開始している。本制度は幅広い自治体で受け入れ可能と期待できる。

### E. 結論

自治体・かかりつけ医・専門医療機関・拠点病院間の連携に大きな違いを認めたため、自治体の陽性者個人情報保管、追跡システムの人的・予算的負担の問題を解決した「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築し、愛知県の4自治体で陽性者の現状把握、治療勧奨を開始した。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1.論文発表

- 1) 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. 医学のあゆみ 240(12): 997-999, 2012. (3月24日号)
- 2) Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. J Infect Chemother. 2012 Dec; 18(6): 883-90.
- 3) 酒井明人 石川県の肝癌撲滅戦略 The GI Forefront 7 巻 Page119-121、2012
- 4) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Sugauchi F, Sakamoto N, Yatsunashi H, Izumi N. Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. Antiviral

- Therapy 2012; 17: 35-43
- 5) Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2012; 6: 386-396
  - 6) Shindo H, Maekawa S, Komase K, Sueki R, Miura M, Kadokura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Enomoto N. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int* 2012 6: 386-396
  - 7) Osada M, Kaneko M, Sakamoto M, Endoh M, Takigawa K, Inoue-Suzuki K, Inoue O, Satoh K, Enomoto N, Yatomi Y, Ozaki Y. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. *Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis* 2012; 18:272-280
  - 8) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012,56 (3) , 602-608
  - 9) Maekawa S, Sakamoto M(equally contributed), Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Komatsu N, Shindo K, Kanayama A, Ohmori T, Amemiya F, Takano S, Yamaguchi T, Nakayama Y, Kitamura T, Inoue T, Okada S and Enomoto N. Comprehensive analysis for viral elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-1b infection. *Hepatology* 2012, 56; 1611-1621
  - 10) Shindo H , Maekawa S, Komase K, Miura M, Sueki K, Komatsu K, Shindo K, Amemiya F, Nakayama T, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. IL28B(IFN- $\lambda$  3)and IFN- $\alpha$  synergistically inhibit HCV replication. *J Viral hepatitis*. Article first published online: 7 AUG 2012 | DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01649.x
  - 11) Sueki R, Maekawa S, Miura M, Kadokura M, Komase K, Shindo H, Kanayama A, Ohmori T, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. *J Med Virol*. Correlation between pretreatment viral sequences and the emergence of lamivudine resistance in hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 2012; 84: 1360-1368.
  - 12) Komase K, Maekawa S, Miura M, Miura M, Sueki R, Kadokura M, Shindo H, Shido K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. The serum RANTES level influences the response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology Research* Accepted

- manuscript online: 29 NOV 2012, DOI: 10.1111/hepr.12032
- 13) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎と肝癌—発癌リスクとウイルス排除の可能性、特集肝臓診療の最前線—知っておきたい診断・治療の新情報、内科；109 (3)：420-424、2012
  - 14) 坂本穰、榎本信幸、抗 HCV 薬、特集：抗ウイルス薬、日本臨床；70 (4)、614-619、2012
  - 15) 坂本穰、榎本信幸、ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた PEG-IFN+RBV 療法と Protease 阻害剤の適応、消化器内科 54 (4)：454-458、2012
  - 16) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の個別化治療—肝発がんの危険性とウイルス排除の可能性を考慮して—、Medical Practuce 29 (6)：1048—1049、2012
  - 17) 坂本穰、榎本信幸、ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル併用療法—宿主・ウイルス因子の解析からみた最適な治療」、消化器の臨床；15 (3)：249-256、2012
  - 18) Sandalova E, Laccabue D, Boni C, Watanabe T, Tan A, Zong ZH, Ferrari C, Bertolotti A. Increased Levels of Arginase in Patients With Acute Hepatitis B Suppress Antiviral T Cells. Gastroenterology 2012; 143: 78-87
  - 19) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, and Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- $\alpha$  in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. GUT. 2012; in press.
  - 20) Watanabe T, and Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulation systemic chemotherapy. Hepatology Research 2012; in press.
  - 21) Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, and Mizokami M. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. J Viral Hepat. 2012; in press.
  - 22) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J Gastroenterol 2012 Dec 15.
  - 23) 中野若香菜, 池夏希, 石渡朝子, 伊藤広子, 菱田麻由佳, 伊藤志歩, 花下順子, 池田綾子, 原田雅生, 川部直人, 橋本千樹, 吉岡健太郎. C 型肝炎硬変患者に対する分岐鎖アミノ酸製剤による late evening snack を含む栄養管理の長期効果. 栄養評価と治療 202012;29(4):357-363
  - 24) Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? Hepatol Res 2012;42(3):233-40.
  - 25) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami Nakano M, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. J Med Virol 2012;84(3):438-44.
  - 26) Liu HM, Aizaki H, Machida K, Ou JH, Lai MM. Hepatitis C virus translation preferentially depends on active RNA



- replication. PLoS One. 2012; 7:e43600.
- 27) Suzuki R, Saito K, Kato T, Shirakura M, Akazawa D, Ishii K, Aizaki H, Kanegae Y, Matsuura Y, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. *Virology*. 2012; 10:29-38.
  - 28) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, Kato T. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:1943-9.
  - 29) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. *PLOS Pathogen* 2012; 8:e1002561
  - 30) 田中純子、小山富子、相崎英樹. C 型肝炎ウイルス (HCV) による感染. 日本臨床ウイルス学会、臨床とウイルス、2012;40:28-35.
  - 31) 相崎英樹、HCV 感染と代謝異常 (脂質・エネルギー)、医学の歩み、2012; in press.
  - 32) 相崎英樹、HCV 粒子形成に關与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver Forum in Kyoto 第 14 回学術集会記録集、メディカルトリビューン、2012;30-33.
  - 33) 相崎英樹、C 型肝炎ウイルスの生活環、細胞、ニューサイエンス社、東京、2012; in press.
  - 1) 正木尚彦、溝上雅史. 国立病院機構共同研究 [肝疾患]グループと都道府県肝疾患診療連携拠点病院網との今後の関わりについて. シンポジウム 28 肝疾患共同研究の軌跡と今後の展望. 第 66 回国立病院総合医学会、神戸、2012.11.17.
  - 2) 酒井明人、金子周一 石川県肝炎ウイルス検診フォローアップ事業からみた状況解析と継続した改善 第 48 回日本肝臓学会 ワークショップ平成 24 年 6 月 8 日
  - 3) 酒井明人、金子周一 県下肝炎ウイルス検診陽性者の検診後病態進展度 JDDW2012 シンポジウム 平成 24 年 10 月 11 日
  - 4) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムから見た PEG-IFN+RBV 療法の治療成績と発癌リスクを考慮した新規治療法. 第 98 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2012.4.20 東京
  - 5) Hiroko Shindo, Shinya Maekawa, Nobutoshi Komatsu, Kazuki Komase, Mika Miura, Makoto Kadokura, Ryota Sueki, Kuniaki Shindo, Fumitake Amemiya, Yoshihiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Atsuya Yamashita, Kouji Moriishi, Nbuyuki Enomoto. IL28B (IFNλ-3) and IFN-α Synergistically Inhibit HCV Replication. The 3rd International Forum 2012.4.21, Tokyo (第 98 回日本消化器病学会総会)
  - 6) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 臨床背景とウイルス変異・宿主ゲノムからみた C 型肝炎に対する治療選択. 第 48 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、2012.6.7 金沢
  - 7) 三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、植竹智義、井上

## 2.学会発表

- 泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シークエンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析、第 48 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2012.6.7 金沢
- 8) 小松信俊、前川伸哉、進藤邦明、三浦美香、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シークエンサーを用いた Telaprevir 耐性変異株の検討、第 48 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2012.6.7 金沢
- 9) 佐藤光明、坂本穰、辰巳明久、小松信俊、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、榎本信幸。肝癌診療における画像情報ネットワークの構築と有用性、第 48 回日本肝癌研究会、2012.7.21、金沢
- 10) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸。発癌リスクとウイルス排除の可能性からみた最新の C 型肝炎治療、第 16 回日本肝臓学会大会（JDDW2012）（シンポジウム）、2012.10.10、神戸
- 11) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。高齢 C 型肝炎に対するインターフェロン治療の検討、第 16 回日本肝臓学会大会（JDDW2012）（ワークショップ）、2012.10.10、神戸
- 12) 坂本穰、渡邊真里、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸、肝炎診療ネットワークにおける肝疾患コーディネーターと肝炎サポート外来、第 16 回日本肝臓学会大会（JDDW2012）、2012.10.10、神戸
- 13) 小松信俊、前川伸哉、三浦美香、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討、第 16 回日本肝臓学会大会（JDDW2012）、2012.10.10、神戸
- 14) 三浦美香、前川伸哉、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シークエンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析、第 16 回日本肝臓学会大会（JDDW2012）、2012.10.10、神戸
- 15) 津久井雄也、坂本穰、高田ひとみ、田中佳祐、佐藤光明、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、山本佐織、安藤典子、原田和俊、島田眞路、榎本信幸。C 型肝炎に対して Peg-IFN $\alpha$ 2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法を行い、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）を発症した 1 例、第 51 回日本消化器病学会甲信越支部、第 73 回日本消化器内視鏡学会甲信越支部合同支部例会、2012.11.17、松本
- 16) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸。病診連携ネットワークにおける肝疾患コーディネーターと肝炎サポート外来、第 39 回日本肝臓学会東部会（ワークショップ）、2012.12.6、東京
- 17) 小松信俊、前川伸哉、浅川幸子、辰巳明久、三浦美香、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シークエンサーを用いた肝発癌に関連した HBV Pre-S 領域の検討、第 39 回日本肝臓学会東部会、2012.12.6、東京
- 18) Harata M, Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Ohki M. Liver stiffness increases with age and correlates with development of hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. The 10<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference “Hepatitis C: Best Practice Based on Science” Tokyo 2012.11.21-22.
- 19) 原田雅生・川部直人・吉岡健太郎：HCV 感染者における ARFI による肝硬度測定の有用性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会(JDDW2012) ワークショップ神戸

- 戸 2012.10.10~13
- 20) 川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・有馬裕子・吉岡健太郎：進行肝細胞癌に対するシスプラチン動注を併用した TACE の有効性と安全性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会(JDDW2012) 神戸 2012.10.10~13
- 21) 土居崎正雄・片野義明・本田隆・林和彦・石上雅敏・石川哲也・中野功・浦野文博・吉岡健太郎・豊田秀徳・熊田卓・山口丈夫・春田純一・後藤秀実：late responder に対するペグインターフェロン  $\alpha 2b$  ・リバビリン 72 週投与の治療効果と core と ISDR 変異. IL28B 一塩基多型の関連についての検討 第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 金沢 2012.6.7-8
- 22) 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C 型肝硬変に対するインターフェロン治療の工夫. 第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ 金沢 2012.6.7-8
- 23) 有馬裕子・橋本千樹・吉岡健太郎・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・市野直浩・刑部恵介・西川徹：肝硬度による C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN ・RBV 併用療法の治療効果予測 . 第 48 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 金沢 2012.6.7-8
- 24) 西川徹・吉岡健太郎・橋本千樹・川部直人・原田雅生・市野直浩・刑部恵介・加藤美穂・杉山博子・青山和佳奈：HCV 感染症における VTTQ による肝線維化評価 JSUM2012 日本超音波医学会第 85 回 学術集会 一般口演東京 2012.5.25~27
- 25) 嶋崎宏明・有馬裕子・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎・刑部恵介・市野直浩・西川徹：C 型慢性肝炎における ARFI による肝線維化評価 第 98 回日本消化器病学会総会 一般演題東京 2012.4.19-21
- 26) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Kuroda M, Wakita T. Independent evolution of multi-dominant viral genome species observed in a single HCV carrier. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 27) Watashi K, Uchida N, Saeed M, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Characterization of anti-HCV release inhibitors targeting phospholipase D. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 28) Matsumoto Y, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Matsuura T, Suzuki T, Miyaura T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 29) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived Hepatitis C virus was effective both in vitro and in vivo. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 30) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 31) Uchida N, Watashi K, Suzuki R, Aizaki

- H, Chiba J, Wakita T. Phospholipase D regulates membrane trafficking during Hepatitis C virus egress. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 32) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. An alternative endocytosis pathway for the productive entry of Hepatitis C virus. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 33) Watanabe N, Date T, Hussein Aly H, Aizaki H, Wakita T. Neutralization antibody induction by immunization with E2 proteins purified from different cells. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 34) Matsumoto Y, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Matsuura T, Suzuki T, Miyamura T, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. The 11<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2012.
- 35) Matsumoto Y, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 36) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Identification of a host factor that interacts with hepatitis virus NS2 protein and participates in the viral assembly. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 37) Matsuda M, Suzuki R, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. An alternative endocytosis pathway for the infectious entry of hepatitis C virus. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 38) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 39) Watanabe N, Date T, Aizaki H, Wakita T. The role of envelope N-glycans in HCV lifecycle. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 40) Watashi K, Uchida N, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Phospholipase D is a cellular regulator during hepatitis C virus egress and a possible target for antiviral strategy. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 41) Aizaki H. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV production, The 1<sup>st</sup> International Symposium on Latent TGF- $\beta$  Activation Reaction • RIKEN Symposium, Hyogo, 2012.
- 42) 相崎英樹、HCV 感染に伴う宿主の代謝の変化-脂質代謝、エネルギー代謝を中心に-、The 11<sup>th</sup> Hepatitis Expert Meeting • 学術講演会 • 教育講演、東京、2012.
- 43) 坂田幸太郎、原詳子、鈴木哲郎、相崎英樹、脇田隆字、小嶋聡一、C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼによる TGF- $\beta$  疑似活性の発現、第 48 回日本肝臓学会総会 • シンポジウム、金沢、2012.
- 44) 相崎英樹、HCV 粒子形成に関与する宿主因子の同定と解析、平成 24 年度遺伝子病制御研究所研究集会、感染 • 免疫 • 炎症 • 発癌、北海道、2012.

- 45) 松田麻未、鈴木亮介、渡士幸一、相崎英樹、松浦善治、鈴木哲朗、脇田隆字、C型肝炎ウイルスの一過性感染性粒子を用いた細胞内侵入機構の解析、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 46) 渡士幸一、内田奈々子、大東卓史、清原知子、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、IL-1 および TNF-alpha の B型肝炎ウイルス感染阻害効果、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 47) 安東友美、相崎英樹、杉山真也、溝上雅史、黒田誠、脇田隆字、C型肝炎ウイルスの quasispecies 解析、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 48) 松本喜弘、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、松浦知和、鈴木哲朗、宮村達男、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、グリチルリチンの C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス作用の解析、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 49) 渡邊則幸、伊達朋子、Aly Hussein、相崎英樹、脇田隆字、異なる細胞を用いて作成した E2 タンパク質の中和抗体誘導効果、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 50) 相崎英樹、HCV 粒子形成に関与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver Forum in Kyoto 第14回学術集会、京都、2012.

## H.知的所有権の出願・取得状況

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし



## II. 分担研究報告

研究分担報告書

「慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点」

研究分担者 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）

**研究要旨** 本研究班では愛知県内自治体を対象とした肝疾患患者情報収集の計画が進行している。その際には、収集した患者情報がどの程度正確に患者母集団を反映しているかがきわめて重要なポイントとなる。研究分担者が「肝炎に関する全国規模のデータベース構築」に係る先行研究において直面した諸課題のうち、この点に関して患者属性（年齢分布）に関する追加解析を行ったところ、報告書の回収状況には自治体によって偏りの存在することが判明した。その偏りは報告書の回収率とは必ずしも相関しておらず、報告書依頼方法の相違などの可能性が示唆された。行政との密接な連携を樹立することも研究の成否を左右するポイントとなる。

A. 研究目的

多数の住民を対象としたコホート研究の場合には、収集した患者情報がどの程度正確に患者母集団全体を反映しているかが常に問題となる。研究分担者は、平成21年度からIFN医療費助成を受けたB型・C型肝炎患者を対象として治療効果判定報告書の収集・解析事業を継続しているが、そのシステム運用に際して、さまざまな課題に直面している。本研究班は肝炎ウイルスキャリアの情報収集の在り方を検討することを目的としていることから、われわれの先行研究におけるさまざまな情報を提供することを平成24年度の分担研究目的とした。

B. 研究方法

先行する厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究（H21-肝炎-一般-012）」で収集した患者情報、および、各自治体が平成20～22年度にIFN医療費助成交付を決定した患者母集団情報のうち、C型肝炎患者の年齢分布のみを検討対象とした。

尚、後者のデータは26府県肝炎対策部署から提供を受けた。

（倫理面の配慮）

本分担研究報告書の作成に関しては、先行研究（H21-肝炎-一般-012）でこれまでに収集し終わった、すでに自治体肝炎対策部署において匿名化された患者の一部特性のみを使用しており、特に患者個人情報に触れる内容は含まれていない。

C. 研究結果

26自治体が平成20年度～22年度の3年間に交付したC型肝炎患者インターフェロン医療費助成の件数は総数で43,846件であった。各自治体毎に65歳以上の高齢者比率を計算し、治療効果判定報告書として回収しえた集団における高齢者比率と対比することにより、下図の散布図が得られた。