

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。

D. 考察

現時点において、愛知県では検診情報の共有化ができておらず、各自治体が管理している。したがって、肝炎ウイルス検診陽性者に対する対応は自治体間で全く異なり、検診陽性者の医療導入状況を一括で把握することは困難である。一方、各自治体に存在する肝臓専門病院かつ肝臓専門医師の数は限りがあるため、肝炎検診陽性者に対する治療や長期的な対応も自治体間で異なることが予測された。すなわち、現在では肝機能正常の肝炎ウイルス陽性例であってもIFNを主とした抗ウイルス療法の治療対照群であること、新規治療薬を含めた3剤併用療法の効果と副作用、発癌リスクの高い高齢者に対する積極的なIFN治療など、肝炎ウイルス治療に係わる医療状況は年々大きな変容を遂げているため、肝臓専門医の診療介入は必須とされる。さらに、肝炎総合対策による検診陽性者を高効率に医療へ結び付けることにより、対象患者の予後改善や早期治療介入による医療費の軽減が予測される。今後は、愛知県自治体間で肝炎ウイルス検査陽性者の情報を共有かつ活用する体制が必須であり、スムーズな肝臓専門医への診療導入ができる追跡システムを構築する必要があると考える。

E. 結論

愛知県では肝炎ウイルス検査陽性者の追跡を管理する行政体制は各自治体(市レベル)に一任されており、検査陽性者の医療導入は満足いくものではない。今後、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入を目指すためには、①肝臓専門機関への紹介②肝臓専門医の介入③未受診者の拾い上げ、が急務であるといえる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, and Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *GUT*. 2012; in press.
- 3) Watanabe T, and Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulation systemic chemotherapy. *Hepatology Research* 2012; in press.
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) C型肝炎治療効果を修飾するインターフェロン λ シグナルの解析当院. 渡邊綱正、飯島沙幸、田中靖人. 第48回日本肝臓学会総会. 平成24年6月7日～8日. 金沢. オープ

ンワークショップ.

- 2) C型慢性肝炎における臨床背景の違いと治療法選択の現状と展開. 松浦健太郎, 田中靖人, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 宮木知克, 野尻俊輔, 渡邊綱正, 藤原圭, 折戸悦朗, 城卓志, 溝上雅史. IP-10 値を含めた PEG-IFN/RBV 療法における治療予測因子の検討. 第 48 回日本肝臓学会総会. 平成 24 年年 6 月 7 日～ 8 日. 石川
- 3) HIV 合併 HBV 感染例において核酸アナログ add-on ペグインターフェロン併用療法による HBs 抗原セロコンバージョンの可能性. 渡邊綱正, 横幕能行, 杉浦互, 田中靖人. JDDW2012. 平成 24 年 10 月 10 日～ 11 日. 神戸.
- 4) B 型肝炎既往感染患者における HBs 抗体価の性差. 飯尾悦子, 渡邊綱正, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～ 11 日. 神戸.
- 5) IP-10 の治療前, 治療開始早期の推移と治療効果, ウイルス動態に与える影響. 松浦健太郎, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 村上周子, 渡邊綱正, 折戸悦朗, 城卓志, 田中靖人. 2 剤, 3 剤併用療法における, 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～ 11 日. 神戸
- 6) 末梢血単核球を用いた C 型慢性肝炎患者 PEG-IFN/RBV 投与直後の ISG 挙動. 飯島沙幸, 渡邊綱正, 松浦健太郎, 飯尾悦子, 新海登, 村上周子, 田中靖人. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～ 11 日. 神戸
- 7) 新海登, 松浦健太郎, 渡邊綱正, 村上周子, 宮木知克, 藤原圭, 日下部篤宣, 飯尾悦子, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. 核酸アナログを投与した B 型肝炎患者における interferon-inducible protein-10 値の動態. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月

10 日～ 11 日. 神戸

- 8) HIV 合併 HBV 感染例に対するペグインターフェロン治療. 渡邊綱正, 横幕能行, 今村淳治, 杉浦互, 田中靖人. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 平成 24 年 11 月 24 日～ 26 日. 横浜 口演.
- 9) HIV 合併例を含めた B 型急性肝炎症例の検討. 渡邊綱正, 杉浦互, 田中靖人. 第 39 回日本肝臓学会東部会. 平成 24 年 12 月 6 日～ 7 日. 東京. シンポジウム.
- 10) Immune restoration hepatitis B associated with anti-retroviral therapy for human immunodeficiency virus. Watanabe T, Iijima S, Murakami S, Iio E, Shinkai N, Matsuura K, Yokomaku Y, Imamura J, Sugiura W, Tanaka Y. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Sep.22-25,2012. London.
- 11) Characteristics of anti-HBs titers by gender and age in HBV-resolved patients. Iio E, Watanabe T, Tanaka Y, Matsuura K, Shinkai N, Nojiri S, Joh T. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov.9-13, 2012. Boston.
- 12) IL28B genetic variants and serum IP-10 level associated with virological response to PEG-IFN/RBV and PEGIFN/RBV/Telaprevir therapy. Matsuura K, Tanaka Y, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Endo M, Shinkai N, Fujiwara K, Miyaki T, Nojiri S, Joh T, Kusakabe A, Orito E, Mizokami M. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov.9-13, 2012. Boston.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし

肝炎ウイルス陽性者の後ろ向き調査

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨 肝炎ウイルス無料検査で発見された陽性者が適切な診断をされ、適切に治療されているか検討するために岡崎市で行われた肝炎ウイルス検診陽性者にアンケートを送付し、その後の対応について調査した。BおよびC型肝炎ウイルスについて検診陽性者のうち病院・医療機関を受診した人の多くに慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見されており、検診陽性者の受診勧奨が重要であることが示された。また肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見される頻度がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて高く、治療介入が行われている頻度も高く、肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。

A. 研究目的

2002年より肝炎ウイルスの無料検査が行われ、多くの肝炎ウイルス感染者が発見されている。しかしこれらの肝炎ウイルス感染者がその後適切な検査を受け、適切に治療されているかは十分に検討されていない。むしろ肝炎ウイルス感染者であることが見つかったのに、そのうちの一部しか適切な診断や治療を受けていないという報告がある。そこで岡崎市で行われた肝炎ウイルスの無料検査の検診陽性者にアンケートを送付し、その後の対応について調査した。

B. 研究方法

2008年から2011年の検診陽性者を対象とした。B型肝炎ウイルス159名、C型肝炎ウイルス153名、BおよびC型肝炎ウイルス1名の計313名である。岡崎市保健所に保管されている検診陽性者のリストをもとにアンケート用紙を送付し、無記名で返信してもらう方法で行った。（倫理面の配慮）

検診陽性者の個人情報や岡崎市保健所が管理しており、保健所の外部の研究者は個人情報に接しない方法を工夫した。研究の趣旨を説明する文書をアンケートに同封し同意の得

られた陽性者が返信するようにした。このように患者の個人情報の守秘については十分な注意を払った。

C. 研究結果

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。男女比は38/33、平均年齢は66.3±9.1歳であった。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。受診しなかった理由としては「行く必要がないと思った」9名（48%）、「どこへ行けばよいか分からなかった」4名（21%）が多かった。受診した医療機関はかかりつけ医27名（50%）、かかりつけ医以外20名（37%）、かかりつけ医からそれ以外へ7名（13%）であった。最終的に受診した医療機関は肝疾患専門医療機関25名（46%）、それ以外26名（48%）であった。診てもらった医師は肝臓専門医12名（22%）、それ以外30名（56%）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。現在の通院状況は「通院している」25 名 (46%)、「通院していない」25 名 (46%) であった。通院していない理由は「必要ないと言われた」14 名 (67%)、自分から止めた 3 名 (14%) であった。通院している人の治療は経過観察のみ 6 名 (68%)、経口薬 2 名 (8%)、抗ウイルス薬 4 名 (16%)、肝動注化学療法 1 名 (4%) であった。

最終的に受診した医療機関が肝疾患専門医療機関 25 名とそれ以外 26 名を比較してみた。性別、年齢に差はなかった。診断は肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌 (9 名 36%、このうち 3 名はかかりつけ医から転院していた) がそれ以外の人 (1 名 4%) に比べて有意に多かった ($p=0.0045$)。治療は肝疾患専門医療機関を受診した人では経口薬 2 名、IFN 以外の注射薬 1 名、抗ウイルス薬 4 名、肝動注化学療法 1 名 (32%、このうち 3 名はかかりつけ医から転院していた) がそれ以外の人 (0 名) に比べて有意に多かった ($p=0.0017$)。

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。男女比は 42/28、平均年齢は 70.6 ± 10.6 歳であった。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。受診しなかった理由としては「行く必要がないと思った」7 名 (47%)、「どこへ行けばよいか分からなかった」3 名 (20%)、「肝炎と言われてない」3 名 (20%) が多かった。受診した医療機関はかかりつけ医 36 名 (64%)、かかりつけ医以外 14 名 (25%)、かかりつけ医からそれ以外へ 4 名 (7%) であった。最終的に受診した医療機関は肝疾患専門医療機関 24 名 (43%)、それ以外 28 名

(50%) であった。診てもらった医師は肝臓専門医 15 名 (27%)、それ以外 28 名 (50%) 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%)、IFN 12 名 (21%) であった。現在の通院状況は「通院している」40 名 (71%)、「通院していない」10 名 (18%) であった。通院していない理由は「必要ないと言われた」5 名 (50%) が多かった。通院している人の治療は経過観察のみ 17 名 (43%)、IFN 6 名 (15%)、経口薬 9 名 (23%)、IFN 以外の注射薬 5 名 (13%)、ネクサバル 1 名 (3%) であった。過去に IFN 治療の経験のある人は (23%) であった。IFN 治療を受けなかった理由は、「IFN 治療をしなくてもよいと言われた」13 名 (27%)、「IFN 治療の説明がなかった」13 名 (22%) が多かった。「IFN 治療をしなくてもよいと言われた」理由は高齢 10 名 (67%)、肝機能が正常 4 名 (27%) が多かった。

最終的に受診した医療機関が肝疾患専門医療機関 24 名とそれ以外の 28 名を比較してみた。性別は差がなかった。年齢は肝疾患専門医療機関を受診した人 (65.7 ± 10.0 歳) がそれ以外の人 (73.1 ± 10.4 歳) より有意に若かった ($p = 0.0119$)。診断は肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌 (16 名 67%、このうち 4 名はかかりつけ医から転院した名であった) がそれ以外の人 (10 名 36%) に比べて有意に多かった ($p=0.0261$)。治療は肝疾患専門医療機関を受診した人では IFN 治療 (11 名 46%) がそれ以外の名 (1 名 4%) に比べて有意に多かった ($p=0.0003$)。過去の IFN 治療の経験は肝疾患専門医療機関を受診した人 (6 名

33%)がそれ以外の人(0名)に比べて有意に多かった($p=0.0060$)。IFN治療を受けなかった理由として「IFN治療をしなくてもよいと言われた」あるいは「IFN治療の説明がなかった」と答えた人は肝疾患専門医療機関を受診した人(4名24%)がそれ以外の人(17名61%)に比べて有意に少なかった($p=0.0153$)。

D. 考察

B型肝炎ウイルス陽性が判明した後に病院・医院を受診した54名中10名で慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌が発見されており、検診後の受診勧奨の必要性が明らかとなった。また肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて有意に多く、治療も経口薬、IFN以外の注射薬、抗ウイルス薬、肝動注化学療法がおこなわれている人が有意に多かった。このことは肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。またかかりつけ医から肝疾患専門医療機関へ転院した人が治療に必要な疾患をもっていることが多く、かかりつけ医と肝疾患専門医療機関の連携の重要性を示している。

C型肝炎ウイルスについても陽性が判明した後に病院・医院を受診した56名中29名で慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌が発見されており、検診後の受診勧奨の必要性が明らかとなった。また肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて有意に多く、治療もIFN治療がおこなわれている人が有意に多かった。また過去のIFN治療の経験は肝疾患専門医療機関を受診した人がそれ以外の人に比べて有意に多く、IFN治療を受けなかった理由として「IFN治療をしなくてもよいと言われた」あるいは「IFN治療の説明がなかった」と答えた人は肝疾患専門医療機関を受診した人がそれ以外の人に比べて有意に少

なかった。このことは肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。

E. 結論

B型肝炎ウイルスについてもC型肝炎ウイルスについても検診で陽性が判明し、病院・医療機関を受診した人の多くに慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見されており、検診陽性者の受診勧奨が重要であることが示された。また肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見される頻度がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて高く、治療介入が行われている頻度も高く、肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J

Gastroenterol 2012 Dec 15.

2. 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2021;29(4):357-363.

3. Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? Hepatol Res 2012;42(3):233-40.

4. 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.

2. 学会発表

1. 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 10th JSH Single Topic Conference “Hepatitis C: Best Practice Based on Science” Tokyo 2012.11.21-22.

2. 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2012.10.10~13

3. 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

4. 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α2b・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

5. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型肝炎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

6. 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

7. 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

8. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

研究分担者報告書

肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査に関する研究

研究分担者：米田 政志 愛知医科大学 消化器内科
研究協力者：中尾 春壽 愛知医科大学 消化器内科

研究要旨 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。未受診理由は B 型では不必要が 4 割, 受診先不明とその他が各 3 割であり、その他の理由は医療機関側に起因するものと通院の自己中止など患者側に起因するものに分かれた。一方、C 型では不必要が半数で他は受診先不明と高齢であった。受診医療機関は、かかりつけ医が多く、肝疾患専門医療機関の受診は B 型が C 型より多いが、肝臓専門医の受診は B 型, C 型で差はなかった。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。現在の未通院は B 型 55.6%, C 型 15.2%と有意に B 型に多かった。未通院の理由は B 型, C 型とも全例が医師に通院不要と言われていた。IFN 治療歴は B 型 11.1%, C 型 9.1%であったが、IFN 未治療理由は B 型では IFN の説明がないが 62.5%と最多であり、C 型では IFN 不要と言われた(54.2%)が最多であった。IFN 不要の理由は、B 型は全例が肝機能正常と回答したが、C 型は肝機能正常に次いで高齢や合併症を理由に挙げた。

A. 研究目的

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は、B 型・C 型肝炎ウイルス感染患者の拾い上げに貢献したが、検診陽性者に対する受診勧奨後の受診状況、治療内容は明らかではない。我々はアンケートによる追跡調査により肝炎ウイルス検診陽性者の現状を検証した。

(倫理面の配慮)

本研究は、愛知県豊田市の協力を得て愛知医科大学倫理委員会の承認後に実施し、個人情報保護に留意した。また、学会発表時には豊田市の希望により自治体名は匿名化する。

B. 研究方法

愛知県豊田市において平成 20 年から 23 年度の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 名を対象とした。対象者にアンケートを送付し回答を回収した。

C. 研究結果

回答を回収できたのは 64 名 (49.6%) であり B 型 42.4%, C 型 57.1% と C 型の回収率が高かった。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 型の方が有意に多かった。受診しなかった理由は B 型では不必要が 4 割, 受診先不明とその他が各 3 割であった。その他の理由は、過去に医療機関から HBs 抗原陽性でも問題なく通院不要と言われたという医療機関側に起因するものと通院の自己中止など患者側に起因するものに分かれた。一方, C 型では不必要が半数で他は受診先不明と高齢であった。受診医療機関は B 型, C 型ともにかかりつけ医が約 6 割であったが, 肝疾患専門医療機関を受診したのは B 型が C 型より多かった (66.7% : 48.5%)。肝臓専門医の受診は B 型, C 型とも約 45% と差はないが, 専門医かどうか不明という回答が B 型に多かった (33.3% : 9.1%)。受診後診断は, B 型は約 8 割が問題なしであった。C 型では問題なしは約 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うけていた。現在の未通院は B 型 55.6%, C 型 15.2% と有意に B 型に多かった。未通院の理由は B 型, C 型とも全例が医師に通院不要と言われていた。IFN 治療歴は B 型 11.1%, C 型 9.1% であったが, IFN 未治療理由は B 型では IFN の説明がないが 62.5% と最多であり, C 型では IFN 不要と言われた (54.2%) が最多であった。IFN 不要の理由は, B 型は全例が肝機能正常と回答したが, C 型は肝機能正常に次いで高齢や合併症を理由に挙げた。

D. 考察

本研究における回答回収率は 49.6% であり, 他の同様な調査と比較しても大差はなく, 解析可能な回答を得たと思われる。ウイルス別の回収率を比較すると C 型が 57.1% と B 型の 42.4% を上回っていた。また, 検診後の受診も B 型の 64.3% に比し C 型は 86.3% と高く, 住民における C 型肝炎に対する意識が B 型肝炎よりも高い可能性が考えられる。これは, 公的機関のみならず企業によるマスメディアにおける啓蒙・広告の頻度が C 型肝炎の方が高いことと関連があるかもしれない。

検診後に医療機関を受診しなかった理由において B 型で問題点が見出された。その他の理由として, 通院で自己中止という患者側の理由の他に, 過去に医療機関から HBs 抗原陽性でも問題ないので通院不要と言われたという医療機関側に起因する理由を挙げる検診者を少なからず認めたのである。これらの B 型の多くは HBV 無症候性キャリアーであることが疑われるが, 発癌のリスクや肝炎の活動性の有無などの点から定期的な観察は必要であり, 一部の医療機関において B 型肝炎に対する正確な情報・知識が理解されていない可能性が示唆された。実際に受診した検診者でも, 未通院者が B 型は 55.6%, C 型は 15.2% と有意な差を認めており, 一部の医療機関における B 型肝炎に対する十分な理解不足が存在すると思われる。

IFN 治療に関して, 適応については B 型, C 型ともに医療機関の理解がされていると思われるが, B 型においては 62.5% が IFN の説明がないと回答しており, 年齢や肝機能から適応がなくとも, なぜ IFN の適応ではないかを説明すべきと思われた。

B 型, C 型ともに受診機関としては 6 割がかかりつけ医であり, 肝臓専門医の受診は半数以下であったことを考慮すると, B 型肝炎に関しては, 肝臓専門医以外の医師へのさらなる啓蒙が重要であると思われる。

E. 結論

C型肝炎に比しB型肝炎の医療機関受診率および通院率が低かった。B型肝炎の受診、通院の必要性に関し検診受診者のみならず医療機関へのさらなる啓蒙が必要と思われる。

F. 健康危険情報

本研究において、健康危険情報は特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

研究分担報告書

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

研究分担者 片野義明 名古屋大学医学部附属病院消化器内科 講師

研究要旨 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。

A. 研究目的

肝炎ウイルスによる慢性肝炎は適切な治療により、肝硬変への進行および発癌の抑制が可能となってきたが、現在もお放置されている症例も多く存在する。

肝炎ウイルス検査が実施されてはいるが、愛知県ではその後の動向が把握されておらず、医療費助成制度も必ずしも有効には機能していないのが現状である。

アンケート調査により既ウイルス検査陽性者の実態を把握する。

B. 研究方法

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。

健康増進法に基づく健康増進事業による肝炎ウイルス検査の要医療者33名と特定感染症検査事業による保健所等における肝炎

ウイルス検査での要医療者26名を加えた計59名を対象者とした。

アンケート内容は本研究分担の愛知県他大学と同様に、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。

（倫理面の配慮）

アンケート調査は無記名で回答、返送され、個人を特定できる情報は排除して集計解析し、個人情報の守秘については十分注意を払った。

C. 研究結果

愛知県豊橋市における肝炎ウイルス検査は、平成14年度からは健康増進法に基づく健康増進事業により実施されており、平成18年度までは平均約4,300人/年が検査を

受けている。しかし、平成 19 年度からは新たに 40 歳になる人のみを対象とされたため、検査を受けたのは 910 人/年 である。陽性率は B 型が 0.66%、C 型が 0.62%であったが、対象者が若くなった平成 19 年度からは B 型が 0.48%、C 型が 0.29%と低かった。

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±14.3 歳であった。

検査後 26 名 (83.9%) は医療機関を受診しており、そのうちかかりつけ医が 7 名、かかりつけ医以外 16 名、その他 3 名であった。専門医療機関は 16 名で非専門医療機関が 8 名であった。専門医が 11 名、非専門医が 7 名、わからないが 7 名であった。

8 名が慢性肝炎、1 名が肝硬変と診断されたが、14 名は異常なし、もしくは問題なしとされた。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 治療を受けなかった理由は高齢、肝機能正常であった。

慢性肝炎あるいは肝硬変と診断されたが、4 名は IFN の説明がなかった、あるいはする必要がないと言われた。

D. 考察

回収率はこのようなアンケート調査としては予想された結果であったが、回答者の平均年齢は対象者 59 名全体の平均年齢 52.4 歳に比べて高く、若い方の回答率が低かった。しかし、回答者においては医療機関を受診していなかったのは必ずしも若い方ではなかった。未回答者の受診率はどうか、実態を把握するにはもう少し回収率を上げる必要がある。無記名郵送にて回答していただいているため、未回答者へ依頼するリマインダハガキは不可能だが、アンケート調査する事前ハガキは回答率を上げる可能性はある。

ウイルス検査後医療機関を受診したのは 26 名であるが、そのうち専門医療機関を受診したのは 61.5% (16 名) にとどまっていた。かかりつけ医以外を受診した際は 81.3% が専門医療機関を受診しているが、かかりつけ医の際は専門医療機関は 14.3%にすぎなかった。IFN 治療に至ったのは、8 名であるが受診医療機関が専門医療機関かどうかは関連がなかった。しかし、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。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda T., Katano Y., Kuzuya T., Hayashi K., Ishigami M., Itoh A., Hirooka Y., Nakano I., Ishikawa T., Toyoda K., Kumada T., Yamamoto K., Matsushita T., Kojima T., Takamatsu J., Goto H. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. J Med. Virol. 85:228-234.2013
- 2) Hayashi K, Katano Y., Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, 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.* 84.438-444.2012.

- 3) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol.* 84.61-70.2012.
- 4) Ishizu Y, Katano Y, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Goto H. Clinical impact of HFE mutations in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 27.1112-1116.2012.

2. 学会発表

- 1) 石津洋二、片野義明、中野聡、増田寛子、及部祐加子、葛谷貞二、舘佳彦、本多隆、林和彦、石上雅敏、中野功、後藤秀実：C型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン・リバビリン療法におけるHFE遺伝子変異の影響 第48回日本肝臓学会総会 総会 金沢 2012.6.
- 2) 舘佳彦、片野義明、後藤秀実、中野聡、増田寛子、石津洋二、葛谷貞二、本多隆、林和彦、石上雅敏、小野幸矢、鮫島庸一：C型慢性肝炎患者における肝酸化ストレスの肝発癌に対する関連性についての検討 第48回日本肝臓学会総会 総会 金沢 2012.6.
- 3) 本多隆、片野義明、中野聡、増田寛子、

及部祐加子、石津洋二、葛谷貞二、舘佳彦、林和彦、石上雅敏、中野功、石川哲也、後藤秀実：C型肝炎線維化進展例におけるペグインターフェロン/リバビリン併用療法の発癌抑制効果 ワークショップ 23 C型肝硬変患者に対する治療の現状と展開 第48回日本肝臓学会総会 総会 金沢 2012.6.

- 4) Honda T., Katano Y., Kuzuya T., Hayashi K., Ishigami M., Nakano I., Toyoda H., Kumada T., Yoshioka K., Goto H. Effect of combination therapy peginterferon alfa-2b and ribavirin on prevention of hepatocellular carcinoma in advanced chronic hepatitis C. The 63rd American Association for the Study of Liver Diseases Boston 2012.11
- 5) Tachi Y., Goto H., Katano Y., Hayashi K. Hepatic oxidative stress is associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who received peg-interferon plus ribavirin combination therapy. The 63rd American Association for the Study of Liver Diseases Boston 2012.11.
- 6) 片野義明、石上雅敏、後藤秀実：C型慢性肝炎に対する発癌を考慮した治療戦略 第16回日本肝臓学会大会 シンポジウム2 C型肝炎治療の最前線 神戸 2012.10.
- 7) 本多隆、片野義明、後藤秀実：高齢者C型慢性肝炎におけるペグインターフェロン/リバビリン併用療法の治療効果と発癌抑制効果 第16回日本肝臓学会大会 ワークショップ2 高齢者のC型肝炎—どう扱うか？ 神戸 2012.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

潜在的肝炎ウイルス感染の解析

国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長 相崎 英樹

研究要旨 自然治癒例やIFN著効例でもHCV残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、最近こういった症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが効率にHCV RNAが検出されたことから「潜在的HCV感染」という新しい概念が提唱された。「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。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を調べるのが患者の組織の観察でも役に立つものと考えられた。

A. 研究目的

治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、最近こういった症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが高率にウイルスが検出されたことから「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。本研究で行われる検査陽性者の追跡において見出されたHCV自然治癒例、IFN著効例、occult HBV肝炎患者等についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。昨年度までに、分担研究者の所属する6拠点病院で観察下にある「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について調べたところ、HCV自然治癒例は数名程度、IFN著効例は50-350名、occult HBV肝炎患者は数名存在することが判明した。「潜在的肝炎ウイルス感染」といっても多様な病態が考えられるので、最もシンプルな「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」に注目し、その血中と組織内のウイルスの存在様式、電子顕微鏡での組織観察を行った。

B. 研究方法

(1) 「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」の血中と組織内のウイルス量の比較

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おいて、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。

(2) 電子顕微鏡での組織観察

感染性クローンHCV JFH1を感染させたHuh7細胞をポジコンとし、更に血中HCV RNA量が多い患者の生検サンプルもポジコンとした。ネガコンとして、Huh7細胞および完全な正常肝組織の取得は難しいので、NASH等の患者の生検サンプルを用いた。

(3) 電顕用サンプルからのウイルス遺伝子抽出および解析

既に電顕用サンプルとして包埋されている潜在的肝炎ウイルス感染肝臓組織サンプルのストックが多く保存されていたので、この電顕サンプルからRNA、DNA抽出し、ウイルス核酸の検出を試みる。

(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) 「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」の血中と組織内のウイルス量の比較

まずポジコンとして、C型慢性肝炎患者のうち、血中HCV RNA量が多い3症例について、その肝臓組織内のウイルス量と比較した。肝臓組織内のHCV RNA量は 10^5 copies/ug Total RNA程度であり、これは血中のHCV RNA量 10^{6-7} copies/mlと相関した。次に「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」について解析を行っ

たところ、肝組織内の HCV RNA 量は 10^{3-4} copies/ug Total RNA であり、血中 HCV RNA は定量不能であった。そこで、5' UTR 領域を標的とした HCV 遺伝子定性 PCR を行ったところ、バイオプシおよび患者血清、いずれも陽性の所見が得られた。

次に血中 HBV DNA 陰性・肝障害持続例について肝組織内の HBV S、Pre-core/core、X、Pol 領域について、定性 PCR を行ったものの、いずれも検出できなかった。

(2) 電子顕微鏡での組織観察

まずポジコンとして、HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞について、電顕観察を行った。HCV 感染に伴う細胞内オルガネラ変化として、脂肪滴の増加、ミトコンドリアの膨満、クリステ構造の破壊等の所見が見られた。次に「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」について解析を行ったものの、現在のところ明らかな変化は認められていない。

(3) 電顕用サンプルからのウイルス遺伝子抽出および解析

既に電顕用サンプルとして包埋されている潜在的肝炎ウイルス感染肝組織サンプルのストックが200-300症例分保存されたいたので、この電顕サンプルからRNA、DNA抽出し、ウイルス核酸の検出し、組織の所見と比較を試みることにした。パラフィン包埋サンプルからのDNA抽出はQIAGEN QIAamp DNA FFPE Tissue Kitを用いた。抽出したDNAはActin PCRで陽性となったことから、十分HBVの定性試験に利用可能と考えられた。Pol領域でHBVの定性試験を行ったもののHBV DNAは陰性であった。一方、エタン包埋サンプルからのRNA抽出はRNAzol Kitを用いた。しかしながらRNAは抽出できなかった。

D. 考察

「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型慢性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る。今後、症例数を増やして観察して行く予定である。

E. 結論

自然治癒例やIFN著効例で、血中HCV遺伝子が陰性の症例でも、肝組織内にウイルスが潜在している可能性が示された。今後はB型肝炎症例についても詳細な解析を進める予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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回学術集会記録集、メディカルトリビューン、2012;30-33.
- 8) 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.

2. 学会発表

- 1) 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. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 2) Watashi K, Uchida N, Saeed M, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Characterization of anti-

- HCV release inhibitors targeting phospholipase D. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 3) 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. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
 - 4) 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. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
 - 5) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
 - 6) Uchida N, Watashi K, Suzuki R, Aizaki H, Chiba J, Wakita T. Phospholipase D regulates membrane trafficking during Hepatitis C virus egress. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
 - 7) 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. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
 - 8) Watanabe N, Date T, Hussein Aly H, Aizaki H, Wakita T. Neutralization antibody induction by immunization with E2 proteins purified from different cells. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
 - 9) 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 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2012.
 - 10) Matsumoto Y, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
 - 11) 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 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
 - 12) 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 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
 - 13) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
 - 14) Watanabe N, Date T, Aizaki H, Wakita T. The role of envelope N-glycans in HCV lifecycle. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
 - 15) 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 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
 - 16) Aizaki H. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV production. The 1st International Symposium on Latent TGF- β Activation Reaction • RIKEN Symposium, Hyogo, 2012.
 - 17) 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 11th Hepatitis Expert Meeting • 学術講演会 • 教育講演、東京、2012.
 - 18) 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- β 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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- α 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.
 - 22) 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.

- 23) 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, 脇田隆宇, 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.
- 24) 渡邊則幸、伊達朋子、Aly Hussein、相崎英樹、脇田隆宇、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.
- 25) 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、京都、2012.

H. 知的所有權の出願・取得狀況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂本穰、榎本信幸	ウイルス肝炎治療薬、薬物治療と薬理メカニズム	門脇孝・永井良三	カラー版内科学	西村書店	東京	2012	246-249
渡邊綱正、田中靖人.	HCV 感染と IL28B	小俣政男	2012-2013 肝疾患 Review	日本メディカルセンター	東京	2012	96-101
井上和明、 <u>渡邊綱正</u>	急性肝炎における EBV と CMV	山本和秀	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011	中外医学社	東京	2012	46-51
<u>渡邊綱正</u> 、杉浦互、田中靖人	HIV 合併例を含めた B 型急性肝炎症例の検討	山本和秀	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011	中外医学社	東京	2012	76-79
<u>渡邊綱正</u>	肝炎ウイルス	吉開泰信、西山幸廣	レビンソン 微生物学・免疫学[原書 11 版]	丸善出版	東京	2012	295-304
<u>渡邊綱正</u>	慢性肝炎・肝硬変	日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会	臨床検査のガイドライン JSLM2012 検査値アプローチ/症候/疾患	日本臨床検査医学会	東京	2012	279-283
吉岡健太郎、橋本千樹、川部直人、原田雅生、西川徹、市野直	Fibroscan による線維化診断と発癌予測	工藤正俊	肝胆膵	アークメディア	東京	2012	1029-1034

浩、刑部恵介							
川部直人、橋本千樹、原田雅生、有馬裕子、西川徹、吉岡健太郎	C型慢性肝炎における肝線維化推定と抗ウイルス治療	林紀夫	臨床消化器内科	日本メデイカルセンター	東京	2012	1467-1474
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	日本臨床ウイルス学会	東京	2012	28-35
相崎英樹	HCV感染と代謝異常(脂質・エネルギー)	医歯薬出版株式会社	医学の歩み	医歯薬出版株式会社	東京	2012	in press
相崎英樹	HCV粒子形成に関する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析	株式会社メデイカルトリビュン	Liver Forum in Kyoto 第14回学術集会記録集	株式会社メデイカルトリビュン	東京	2012	30-33
相崎英樹	C型肝炎ウイルスの生活環	ニューサイエンス社	細胞	ニューサイエンス社	東京	2012	in press

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K.	Chronic hepatitis B in patients coinfectd with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	J Infect Chemother.	18	883-890	2012