

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23-25年度 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 本研究班が目的とする「愛知県における肝炎ウイルス検査陽性者追跡システムの立ち上げ」に際して提起された諸課題を解決するために、分担研究者が平成21年度以来遂行している「肝炎に関する全国規模データベース構築」における経験に基づいて各種提言を行った。今後、愛知県から全国規模へ展開させるためには、さらに効率的なシステム構築を図る必要があり、職域も含めた肝炎検診受検率の向上、陽性者を漏れなく精査勧奨するためのシステム構築、および、陽性者追跡システムの汎用化、等を積極的に推進せねばならない。そのためには、医療関係者のみならず行政担当者の積極的な関与が望まれる

A. 研究目的

本研究班では、肝疾患診療連携拠点病院の協力を得て、愛知県内モデル地区での肝炎ウイルス検査陽性者追跡システムの立ち上げを試みている。慢性ウイルス性肝疾患患者のデータベース構築に際しては、患者個人情報保護の問題、情報収集手段の確立、データベースの継続的な維持・運用など、解決されるべき課題が多く存在する。分担研究者は、平成21～23年度厚生労働科学研究「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」、さらに、平成24年度以降厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向

上に資する研究」を研究代表者として遂行しており、同様の課題に直面した経験を有する。それに基づいた各種の提言をすることを3年間の研究目的とした。

B. 研究方法

1) 初年度：平成21～23年度厚生労働科学研究「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（研究代表者：正木尚彦）」における「データ収集の手法、個人情報保護に関する検討」を紹介する。

2) 2年目：構築したデータベースがどの程度忠実に真の患者集団を反映しているかについて考察するために、平成21～23年度厚生労働

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（研究代表者：正木尚彦）」で収集した患者情報、および、各自治体が平成20～22年度にインターフェロン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サブ解析を行った。

3) 最終年度：より効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムを構築するために、肝炎検診受検率アップの方策、病院・診療所における陽性者フォローアップシステムの拡充、効率的な陽性者追跡システムの構築・普及の3点に関して検討した。

（倫理面の配慮）

本分担研究の実施に関しては、平成21～23年度厚生労働科学研究「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」、および、平成24年度以降厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究」においてこれまでに収集し、かつ、各自治体肝炎対策部署において匿名化された患者の一部属性みを解析対象としており、特

に患者を特定しうるような個人情報に含まれていない。

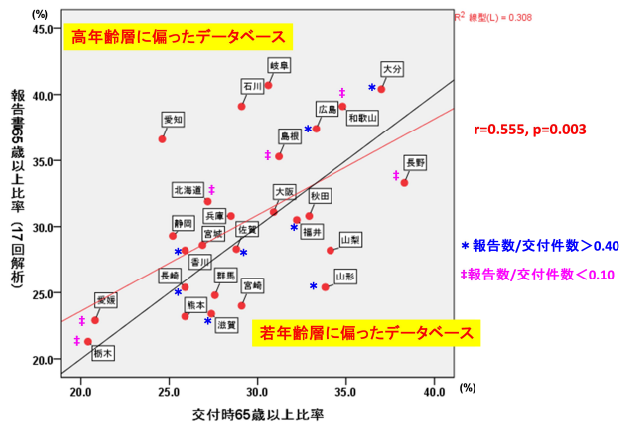
C. 研究結果

1) 初年度：分担研究者が構築している患者データベースは、医療費助成を受けたB型・C型肝炎疾患に対するインターフェロン治療の効果判定報告書を対象としたものである。データ収集の手法として、VPN接続ネットワークの導入はセキュリティ確保の面からも非常に魅力的な手法と考えられたが、自治体が関与する全国レベルでの導入については、消極的な意見が多く断念せざるを得なかった。従来通りの紙ベース、またはCD書込みベースでのデータのやり取りが採用された。尚、医療助成事業においては、患者個人情報付きの治療効果判定報告書が病院から自治体肝炎対策部署へ集約されることに、特に問題はないとされている。その後、研究代表者（肝炎情報センター）へ報告書が送付される際には、患者の氏名、住所、電話番号、受給者証番号等は削除される代わりに、データクリーニングのために連結可能匿名化を図る必要があった。そ

のために、報告書のウラ面にこれらの個人情報
 報を記載するようにし、「厚生労働省研究班
 が取り纏める」旨も明記の上、データ収集・
 解析が行われることへの同意を取得する様式
 とした。研究代表者へはオモテ面のみが送付
 される。

2) 2年目:

各自治体が平成20~22年度にインターフェ
 ロン医療費助成交付を決定した患者母集団情
 報については、26協力自治体から提供を受け
 た。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。



理想的には両者は1 : 1となり、対角線上に
 プロットされるべきであるが、回収しえた集
 団における高齢者比率は母集団に比べて-8.4
 ~12.0%の範囲内でかなり乖離していること
 が判明した。回収率(報告数/交付件数)の高
 い(>0.40)自治体ではもちろんその乖離は
 小さくなるが、一方、回収率が低い(<0.10)
 自治体が必ずしも乖離している訳でもなかつ
 た。報告書依頼方法の相違などの可能性が示
 唆され、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こと
 を提言した。

3) 最終年度:

より効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォ
 ローアップシステムを構築するためのポイン
 トについて、以下の3点を提言した。

未受検者における陽性者の拾い上げシステ

ムの整備として、肝疾患関連死を低減させるためには、特に、青壮年層を対象としてウイルス肝炎陽性者の拾い出し、囲い込みを推進する必要がある。しかし、この年代層は就業人口の大半を占めることから、必ずしも診療アクセス面で恵まれているとは言いづらいことも確かである。現行の職域検診では、職域における偏見・差別を防ぐ目的で設けられたと思われる「労働基準局通達等による産業医への制限」等のため、円滑な肝炎ウイルスキャリアの拾い上げ、管理は行い得ていないものと考えられる。今後、職域検診の実態についての全国的な調査を行うとともに、法律家もまじえて議論を深める必要がある。

術前検査、内視鏡検査のために肝炎検査を受ける患者が相当数に上ることが報告されているが、特に、非専門科医師の認識不足、院内連携の欠如のために、患者へのフィードバック、陽性者への適切な精査勧奨が行われていない実態がある。これらを改善する手立てとして、電子カルテ採用施設においてはオーダリングトップページに「陽性者への精査勧奨」を示すアラーム設定が効果的との報告も

ある。今後、肝疾患診療連携拠点病院網等を活用し、二次医療圏の専門医療機関への展開も図りつつ、全国的な取り組みとして拡げる必要がある。

陽性者追跡システムは石川、山梨、佐賀等の限られた自治体において運用実績があるが、独自性は高いものの汎用性の面で課題があり、他自治体へ拡げる動きすらない。今後、システム改良に取り組む必要がある。

D. 考察

「慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点」を検討し、本研究班への各種提言を行ってきた。本研究班の愛知県における取り組みを全国的に展開するためには、さらに効率的なシステム構築を図る必要があり、そのためには、少なくとも上記3点について具体的な方策を推進して行くべきである。厚生労働省主導で構築されてきた肝疾患診療連携拠点病院と肝炎情報センターとのネットワーク網等を活用するとともに、行政の肝炎対策部署も参画することにより、Face-to-Faceの検討、協議の場が提供される必要がある。

E. 結論

慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点を解決するためには、さまざまな視点からの一層の取り組みが必要であり、医療関係者のみならず行政担当者の積極的な関与が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 正木尚彦 . ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など . 特集 ウイルス肝炎の新展開 . 診断と治療 101(9): 1375-1380, 2013.

(2) 正木尚彦 . 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)

(3) 正木尚彦 . 急性肝炎サーベイランスの現状 . わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011 (山本和秀監修、考田雅彦・能祖

一裕編集) . 中外医学社、東京、pp20-25、2012.

(4) 正木尚彦 . ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた . Medical Practice 28(8): 1453-1457, 2011.

2. マニュアル

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

3. 学会発表

(1) Masaki N, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013,

Singapore, June 6-10, 2013. (ポスター発表)

(2) 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. (口演発表)

(3) 正木尚彦、今村雅俊、泉 並木、八橋弘、祖父江友孝、新保卓郎、高橋祥一、酒井明人、井上泰輔、斉藤紘昭、青木孝彦、樋上勝也、伊藤清顕、村田一素、27 自治体肝炎対策担当部署、溝上雅史．B 型・C 型肝炎に対するインターフェロン医療費公費助成のアウトカムに関する検討．第 47 回日本肝臓学会総会、東京、2011.6.3. (ポスター発表)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし

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～

研究分担者 工藤 正俊 近畿大学医学部

研究要旨 日本肝癌研究会で行っている原発性肝癌患者の疫学的、診断、治療学的解析および予後調査は全国規模で行われている歴史のある事業であり、この結果はガイドライン作成や臨床研究などに有効に活用され、他に類をみないデータベースとなっている。1969年以来行われている日本肝癌研究会の原発性肝癌追跡調査の手法を、慢性ウイルス性肝疾患患者の情報、収集に活用することは、今後の慢性ウイルス性肝疾患のデータベース構築にあたり非常に有意義である。また、日本肝癌研究会の事務局としての知識と経験を共有することで、効率的なデータベースの構築が可能であると考えた。

A．研究目的

原発性肝癌の診断と治療の専門施設からなる大規模な組織としての情報収集の手法を慢性肝疾患患者のデータベース構築に活用する。

B．研究方法

日本肝癌研究会で行っているデータ収集方法につき班員に紹介する。

（倫理面への配慮）

本調査についての倫理的側面は近畿大学医学部 倫理審査委員会で審査承認を得ている。

また、本調査への参加は患者さんの自由意思でいつでも中止することができる。個人情報の保護については、

個人情報は暗号化され、事務局では取り扱わない。

C．研究結果

日本肝癌研究会として、(1) 第18回原発性肝癌追跡調査の発行、(2) 第19回原発性肝癌追跡調査、(3) 第20回原発性肝癌追跡調査、(4) NCD (National Clinical Database) へのデータベース移行検討作業などを行った。

D．考察

日本肝癌研究会では、以下のような事業を行っている。 学術集会（年1回）、 協力施設からの新規登録患者の疫学的、診断・治療学的解析、 予後調査と生存率の算出

（ 、 については2年に一度、報告書を刊行）、 肝癌取扱い規約の作成・改訂、 治療効果判定基準の作成・改訂。このうち原発性肝癌患者の疫学的、診断、治療学的解析および予後調査に関しては、他の癌腫に先駆けて全国規模で行われている歴史のある事業である。またこの結果は、ガイドライン作成や臨床研究など有効に活用されており、他に類をみないデータベースとなっている。1969年以来行われている日本肝癌研究会の原発性肝癌追跡調査の手法を、慢性ウイルス性肝疾患患者の情報、収集に活用することは、今後の慢性ウイルス性肝疾患のデータベース構築にあたり非常に有意義である。また、日本肝癌研究会の事務局としての知識と経験を共有することで、効率的なデータベースの構築が可能であると考える。

E．結論

データ収集、解析などの運用実績のある原発性肝癌追跡調査事業のノウハウを慢性ウイル

ス性肝疾患のデータベース構築に応用することで、無駄のないデータベース構築が可能である。集積されたデータは、肝炎対策など行政施策へフィードバックすることにより、疾病対策として有効に活用されることが期待される。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

- (1) Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Izumi N, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M, Liver Cancer Study Group of Japan: Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm. **Liver Int**, 33: 762-770, 2013.
- (2) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, Yamamoto K, the Liver Cancer Study Group of Japan: Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. **Brit J Cancer** 109: 1904-1907, 2013.
- (3) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan.: Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. **J Hepatol** 58: 724-729, 2013.
- (4) Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M: Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. **J Hepatol** 56: 886-892, 2012.
- (5) Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Sobue T; the Liver Cancer Study Group of Japan: Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. **Hepatol Res** 41: 1208-1215, 2011.
- (6) Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, for the Liver Cancer Study Group of Japan: Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. **Brit J Surg** 98: 552-557, 2011.

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

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

研究分担者 菊池 嘉 所属機関 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 臨床研究開発部長

研究要旨 慢性ウイルス性肝疾患の治療について、それぞれの臨床研究施設において個別に長年の診療データに基づいて治療効果の測定等の調査・研究が行われている。また、自治体では、住民健診などで肝炎の抗原・抗体保有率を把握しているところもある。それぞれの施設や自治体が保有するデータを集約・共有することができれば、大規模な疫学的臨床研究を実現することができる。しかしながら、このような診療データの集約・共有には患者個人情報の問題が大きな障壁になると共に、各施設の保有しているデータの保管方法などの違いから互換性が問題となっている。そこで、集団検診などの情報を有している自治体に赴きその実態を調査してきた。担当者による見解は様々であったが、研究班のどこかの臨床施設でしっかりと倫理審査を経て、自治体が持っている住民健診などのデータの個人情報をマスクして提出する手段が簡便に出来れば、自治体からは肝炎に関する臨床データが利用できる可能性を感じた。

A. 研究目的

ウイルス感染症の診療データを施設間で共有し、臨床研究に役立てる枠組みについて検討を行い、今後将来に渡って診療データを共有するためにより円滑で具体的な方法を模索・提案する。

B. 研究方法

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。

さらに、当研究班に所属している肝炎を専門とする研究分担者より、肝炎の情報を含んだ臨床データを保持している 2 カ所の自治体を紹介して頂き、現地へ赴き、実際に基本情報を取り扱っている職員に直接インタビューを行い、肝炎基本情報の提出の可否について意見聴取を行う。

（倫理面の配慮）

今回の検討にあたっては、自治体名を明らかにせず、現場で肝炎を含む住民データを保有している担当者と直接面談を行い、研究報告書作成にあたっては、自治体名を明らかにしないことで、住民の情報、自治体の情報も報告しないことで倫理面の配慮とした。

C. 研究結果

現在、肝炎の診療データ共有にあたっては、書面を用いて共有・集積を行っていることがヒアリングにより判明している。昨年度の研究においては、特定のフォーマットの CSV ファイルで電子的にやりとりすることで省力化することを目的として、CSV に記載される個人情報（患者 ID/患者氏名等）をマスクするツールの開発を行った。この方法をさらに推進するべく診療データの共有を想定した各施設へエクスポート可

能な CSV 書式の提供を求めたが、各施設の倫理面の制約から提供を受けることが困難であった。このような状況を前提として今年度の研究は、現在行われている書面でのやりとりをいかに簡略化することができるか、という観点から取り組んだ。

2 カ所の自治体でインタビューを行った。いずれも、自治体の所在、自治体の規模などを公表することなく報告書を作成することで、研究にご協力いただいた。いずれの自治体も、法律と自治体の持つ個人情報に関する条例などにも反しない範囲であれば、提出可能であると返答された。基本情報の保有方法については、ある年度以前は紙媒体であり、書式がある程度統一されており、コメント欄には自由記載欄があり、所々読みづらい箇所もあるが判読は可能。近年は電子化されており、電子媒体で表計算ツールにまとめて保管されている。過去の紙データも電子化の可能性があるが予算の問題。個人情報をマスクする仕組みを提供されたらそれを利用してデータを提出することについてどう思うかという問には、渡されたツールの信頼性がどれほどかという懸念があり、一概には信用できない。電磁的な操作を加えるよりも、むしろ紙媒体で印刷して、個人情報を切り取ってしまい、虫食い状態でデータを渡すことの方が個人情報の漏洩を防ぐ意味では自治体としてはやりやすい。

D. 考察

個人情報を匿名化した書面を各施設側から検討施設宛てに送付するシステムを想定した。診療データは個々の患者それぞれを時系列で治療状況を確認するものであるため、データを収集する施設側でどの患者のデータであるか、継続的に判別可能な形で各施設側は書面

を送付する必要がある。

肝炎にかかわらず住民健診などで得たデータを保有している自治体では、それを何らかの形で利活用したいという思いも持たれていることが感じられた。国民の健康状態を国全体として把握することは一足飛びには行かないが、自治体が持ち合わせているある程度細かなデータを集合させることで、その第一歩にも近づくことが期待される。

E. 結論

これまでの研究では、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。これらを実現するためには、昨年検討を行った CSV による診療データ共有と同様に、共同研究施設間の担当者での連携のもと、定型のフォーマットの CSV を設けて統一されたルールに基づいて運用する必要がある。いずれにせよ、具体的に実践に入るためには、各施設の帳票や CSV 書式などを実際に調査の上、どのような形で本研究のような技術を適用していくかという検討が必要になる。

肝炎関連の実データを保有している自治体の実務レベルの担当者に、データの保有期間、保有方法、精度、データ参照、データ提出の可否などに関して聴取することができた。個人情報保護の点から、容易にデータは持ち出せないが、疫学指針に準拠した倫理審査を経た後であれば、データの一部を提出することも可能であろうと考えられた。限られた施設への現状調査であったが、肝炎に限らず住民健診で毎年積み重ねられたデータは各自治体でそれぞれに保有されていることが分かった。このデータを今後国民の健康状態の把握などに利活用できれば、個々人の健康管理だけでなく、国全体の健康施策にも生かされる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

ciated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection. 2014 Jan 31;9(1):e87596.

2. 学会発表

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada H, **知的所有権の出願・取得状況**

Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, 特許取得

Koike K. Chronic hepatitis B in patients coin- 該当なし

fectected with human immunodeficiency virus in Ja-2. 实用新案登録

pan: a retrospective multicenter analysis. J 該当なし

Infect Chemother. 2012 Dec;18(6):883-90.

Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, 3. その他

Nozaki Y, Nagata N, Kikuchi Y, Yanase M, Oka S. なし

Traditional but Not HIV-Related Factors Are Asso-

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

研究分担者 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

研究要旨 肝炎ウイルス検診陽性者を確実に把握し、医療機関で捕捉・追跡を行い適切な医療へと導くことは、肝炎ウイルス感染に起因する肝硬変や肝がん抑止のために重要な施策である。このために検診陽性者追跡システムを構築することは急務であるが、個人情報保護の問題や地域行政の人材不足などからこれまで困難であった。そこで、本研究では、肝炎ウイルス検査後の情報提供の在り方に関するアンケートを行い、検査結果が必ずしも適切な受診に結びついていない実態を明らかにし、情報提供や肝疾患専門医療機関での受診に繋げることをサポートする人材として「肝疾患コーディネーター」を養成してきた。これまで205名が資格取得し、資格既取得者には「スキルアップ講座」を開催し、最新情報の提供や知識の再確認をするとともに、コーディネーター間の情報交換と交流を深めるための「肝疾患コーディネーターネットワーク」も構築した。この事業の成果につき、アンケート調査で検討すると、これまで養成したコーディネーターは十分機能を発揮しており、今後も肝炎診療において中心的な人材となりうるということが明らかになった。一方、かかりつけ医（一次医療機関）と肝臓専門医と肝炎診療ネットワークを構築し、肝炎診療に重要なウイルス遺伝子、ヒトゲノム（G）、発癌リスク評価に重要な肝線維化測定（F）を測定する「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）」を開設した。また今後実用化されるDAA（Direct acting antiviral）に対する薬剤耐性変異も測定可能とし、広く診療に役立てるような仕組みを構築し個別化医療への道を開いた。また、インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」は、肝炎診療に特化して改修・運用し、安価で簡便なシステムの構築とともに普及を図った。

A. 研究目的

わが国のC型肝炎ウイルス（HCV）感染者は190～230万人と推計されており、年余にわたる持続感染の結果、肝硬変・肝がんに進展することから、HCVに対する抗ウイルス療法の必要性が指摘されている。肝炎ウイルス検診が行われてきたが、1) 肝炎ウイルス検診者の受診率が低いこと、2) 肝炎ウイルス感染者

（陽性者）の医療機関への受診率が低いこと、3) 肝臓非専門医である、いわゆる「かかりつけ医」からの肝臓専門医への紹介率の低さなどがこれまでに問題となってきた。これら問題点を解決するための様々な方策が試みられているが、それぞれ、1) 検診受診率を高めるための一般住民への知識普及・啓蒙活動および受診環境の整備、2) 肝炎ウイルス陽性者の

追跡システムの構築、3) かかりつけ医への教育・啓蒙の必要性が議論されてきた。

そこで、山梨県では、「市町村保健指導推進モデル事業」により、肝炎ウイルス検診における「要診療者」すなわち、B型ないしはC型肝炎ウイルス感染者の多い市町村をモデルに、「肝炎手帳」等を活用した、保健指導、相談支援、かかりつけ医と肝炎専門医療機関との連携体制の構築をはかり一定の成果を上げてきた。ここで問題となったのが、検診にかかわる行政関係者や保健師が肝疾患に関する知識を持ち合わせていなしことから、肝炎ウイルス検診陽性の意味について正しく理解できていなかったということである。そこで肝疾患診療連携拠点病院である当院では、山梨県とともに、地域の行政担当者や保健師を対象に、肝疾患に対する正しい知識を啓蒙・教育し、肝臓専門医がいない地域で肝臓専門医を補完し、非専門医と専門医との連携の仲介役を担う職種として「肝疾患コーディネーター」を全国に先駆けて養成してきた。さらに資格既取得者対象に「スキルアップ講座」を開催し、知識の再確認を図るとともに、最新情報の紹介を行った。さらに、活動成果を検証するとともに今後の在り方について検討するためのアンケート調査を行った。

また、肝臓非専門医に対しては、肝臓非専門医から肝臓専門医へのアクセスを容易にするとともに、最新の診療情報の提供と研修を行う目的で肝疾患診療ネットワーク

「Yamanashi-PEG-INF α + Ribavirin study (Y-PERS)」を構築した。また、これまで、C型肝炎肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法の治療効果予測に重要なウイルス遺伝子変異や宿主ゲノム情報と、肝発癌リスク予測に重要な肝硬度の非侵襲的測定を行う「肝炎サポート (Y-PERS [GF]) 外来」を開設してきたが、さらにDAAに対する (Direct acting antiviral) に対する薬剤耐性変異も測定可能とした。今後C型肝炎治療は、DAAの組み合わせによる

治療が主流となる可能性が高いが、薬剤耐性変異を有するHCV感染者では効果が期待できないばかりか、安易な治療により高度な薬剤耐性変異を誘導する可能性があるため、治療前に薬剤耐性変異についての情報を得ておくことが重要であるとの観点からである。

さらに、本学眼科が中心になって開発したインターネットを用いた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検証を行った。

エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。

B. 研究方法

1) 一次医療機関 (かかりつけ医、肝臓非専門医) への情報提供の在り方と患者への浸透度の検証

肝炎検診を実施している市町村のうち、6市町村を選択し、肝炎ウイルス陽性者を対象に「肝炎ウイルス検査」とこれに関わる情報の浸透度を、匿名任意のアンケートにより調査した。

2) 肝疾患コーディネーターの養成

山梨県は肝疾患が多いにも関わらず、肝臓専門医や消化器専門医が少なく、しかもこれらは大学病院に集中している。また、地域においては、検診結果の解釈や肝疾患に関する十分な知識を持った人材が不足しており、これらが、肝炎ウイルス検査陽性者を適切な医療に繋がられないとの指摘があった。一方、市町村からは、肝疾患全般に携わる人材への総合的・体系的研修会の要望があり、平成21年度から「肝疾患コーディネーター」養成事業を開始した。講義内容は、肝臓病の基礎知識から内科・外科的診療の実際、公衆衛生的知識、臨床心理・看護技術、医療行政上の知識等の幅広い講義とした。**エラー! 編集中のフ**

ワールドコードからは、オブジェクトを作成できません。

3) Y-PERSおよびY-PERS (GF) による診療ネットワークの構築

これまで、われわれは、「Yamanashi-PEG-INF α + Ribavirin study (Y-PERS)」および「山梨肝疾患フォーラム」と命名した山梨県の肝疾患診療ネットワークを構築し、とくにIFN治療に関する肝臓専門施設と「かかりつけ医」との連携関係を構築してきた。とくにIFN治療に関しては、ウイルス遺伝子変異(コアアミノ酸置換、ISDR、IRRDR)や宿主ゲノム(IL28B、ITPA)情報が治療成績と密接に関連することが明らかになり、治療効果予測やIFNの治療適応の判断に必要な不可欠な情報となりつつある。これらは可能な限り情報共有し治療成績を検討した。

4) 「肝炎サポート(Y-PERS〔GF〕)外来」の開設と薬剤耐性変異測定

上記のような検査は保険適応ではないことや、ヒトゲノム(Genome: G)情報を扱うことから一般診療施設では実施不可能であるため、肝臓専門医からの紹介患者を対象に、「肝炎サポート(Y-PERS〔GF〕)外来」を開設し、肝線維化診断とこれによる発がんリスクの評価のための、非侵襲的肝硬度測定装置Fibroscan (F)による情報を加えて提供した。紹介患者には、検査結果を紹介(主治)医へ情報提供することの同意を得た。これにより、Fibroscan検査のために来院することと、ヒトゲノム研究に関する倫理的問題を解決した。されにIFN治療を行った場合は各施設で匿名化した情報を、当院では連結不可能な形で収集することとした。また平成25年度からは、今度使用可能となるDAA(NS3 protease阻害剤、NS5A阻害剤)の薬剤耐性変異についても測定することとした。遺伝子検査に関しては当院の倫理委員会での承認を得た。

5) インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」を利用した肝疾患診療ネットワークの構築と運用

これまで、われわれは、当院と山梨県内の眼科を中心とした参加医療機関で構成された「慢性疾患診療支援システム」に参画してきた。これは、診療に重要な十分な最低限の情報を、インターネットを介して共有するもので、重要な情報はグラフ等の視覚的にもわかりやすく提供するものである

本年度は、肝炎診療に特化した画面構成を改訂し、肝炎診療でも利用しやすく改修した。

(倫理面の配慮)

Y-PERSおよびY-PERS (GF) については、試験の目的・方法・副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利・保護等に関し、十分に説明し、文書で同意を取得し研究をおこなった。なお、これらの研究の実施計画については、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た。一方、慢性疾患診療システムに関しては、文書で同意を得た患者のみ診療情報を共有し、インターネット接続に関しては、本学工学部との共同による強固なセキュリティシステムを導入し、暗号化通信、非表示画面での匿名化、診療端末からのファイアウォールによるインターネット接続制限等による個人情報漏洩防止対策を導入している。

C. 研究結果

1) 一次医療機関(かかりつけ医、肝臓非専門医)への情報提供の在り方と患者への浸透度の検証

抽出した5市町村のうち、肝炎ウイルス検査養成者417名を対象に無記名のアンケートを行い189名(回収率45%)から回答を得た。アンケートの回収率は、地域によって異なり、HCV浸淫地区であるH町では73%であるのに対し都市部のS町では26%に過ぎず、同じ肝炎ウ

ウイルス検査陽性者であっても地域により、関心度が異なっていた。肝炎ウイルスの意義と結果の解釈についての質問では、74%の回答者が病院・診療所を受診し治療や経過観察を受けていることが明らかになったが、肝炎ウイルス検査陽性者にもかかわらず、19%の回答者が、自身が「肝炎ウイルス検査」を受けたことがない、結果を知らないと回答したか、結果を知っていても病院・診療所を受診していないか定期通院をしておらず、「肝炎ウイルス検診」が有効に生かされていなかった。また、ウイルス肝炎についての知識を問う質問では、概ねウイルス肝炎の知識が啓蒙されている結果であったが、医療費助成制度を知っていたのは47%に過ぎなかった。一方、情報提供の在り方については、肝臓専門医療機関からよりも市町村や「かかりつけ医」など身近からの提供を望む意見が多く肝臓専門医療機関からの情報提供を求める意見は約30%であった。さらに、検査結果を他の機関（肝臓専門医療機関など）に伝達して情報共有をおこなうことに対して、肯定的な意見は半数に満たなかった。

エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。

エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。

2) 肝疾患コーディネーターの養成

これまでに、平成23年度57名、平成24年度は60名、平成25年度33名が全講義を聴講し認定試験受験資格を得たが、受験者全員が高得点で合格した。合格者には、当院病院長と肝疾患センター長から「修了証書」、山梨県知事から「認定証」が授与された。これで、平成21年度から合計205名が「肝疾患コーディネーター」

資格を取得したことになった。また、知識の再確認のため「スキルアップ講座」を開催し、最新情報の提供と、知識の再確認を行うとともに、コーディネーター間の情報交換と交流を深めることで活動の推進を図ることをとした。平成23年度は、山梨県の地方病である「日本住血吸虫症」撲滅に尽力を尽くした医師杉浦健造・三郎親子の生家である「杉浦醫院」の見学を行い、平成24年度は、「肝癌の新しい診療」をテーマに、山梨大学医学部附属病院内の施設見学と肝癌に対するラジオ波焼灼療法（RFA）の実演見学を行った。具体的には、本年、同院放射線治療センターに導入された放射線強度変調放射線治療装置（トモセラピー）、血管造影下CT（Angio-CT）装置、CT/MRI画像を仮想超音波として表示するSmart Fusion装置、肝硬度測定機器Fibroscan装置の見学、実演をおこなった。また、平成25年度のスキルアップ講座は「ファイブロスキャン」と「肝疾患の栄養と食事」をテーマに、ファイブロスキャンの原理と実際についての講義、ファイブロスキャンの測定と被測定の実体験を行った。また、肝疾患の食事については、講義とともに、山梨大学医学部附属病院肝疾患センターが協力した、山梨県・山梨学院大学・山梨学院短期大学連携推進事業による「肝疾患のための食事管理シート及びレシピ集」を紹介した。参加者は16年ぶりの大雪のため30名にとどまったが、概ね好評であった。

3) Y-PERSおよびY-PERS（GF）による診療ネットワークの構築

これまで、われわれは、「Yamanashi-PEG-INFα + Ribavirin study（Y-PERS）」および「山梨肝疾患フォーラム」と命名した山梨県の肝疾患診療ネットワークを構築し、とくにIFN治療に関する肝臓専門施設と「かかりつけ医」との連携関係を構築してきた。

エラー! 編集中のフィールド コードからは、

オブジェクトを作成できません。

2012年9月までに、Y-PERSに1083例のIFN投与例が登録された。山梨県のIFN治療に関する医療費助成受給者から鑑みると70%以上が、このネットワークを介して治療導入なされたと考えられ、山梨県内で約600名が治療によりウイルス排除がなされたと考えられた。また、治療成績は、既報のごとく、ウイルス型や宿主IL28B遺伝子型と関連し、さらに1b型では、年齢やISDR/IRRDR変異数が関連し、それぞれ独立に治療効果を規定していた。したがって、これら情報を考慮し、治療導入することが、安全かつ高効率な治療に結びつくと考えられた。

エラー! 編集中のフィールド コードからは、オブジェクトを作成できません。

また、上記情報は、ネットワーク参加施設に情報提供しているほか、肝炎サポート外来（Y-PERS〔GF〕外来）を開設し、原則肝臓専門医からの紹介患者を対象に、無償でIL28B、ITPA、HCV-1b遺伝子変異（ISDR/IRRDR、コアアミノ酸変異）の測定を行っている。

4) 「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」の開設と薬剤耐性変異測定

とくにIFN治療に関しては、ウイルス遺伝子変異（コアアミノ酸置換、ISDR、IRRDR）や宿主ゲノム（IL28B、ITPA）情報が治療成績と密接に関連することが明らかになり、治療効果予測やIFNの治療適応の判断に必要な情報となりつつある。これらは可能な限り情報共有し、治療成績を検討した。しかし、これらは保険適応ではないことや、ヒトゲノム（Genome: G）情報を扱うことから一般診療施設では実施不可能であるため、肝臓専門医からの紹介患者を対象に、「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」を開設し、肝線維化診断とこれによる発がんリスクの評価のための、

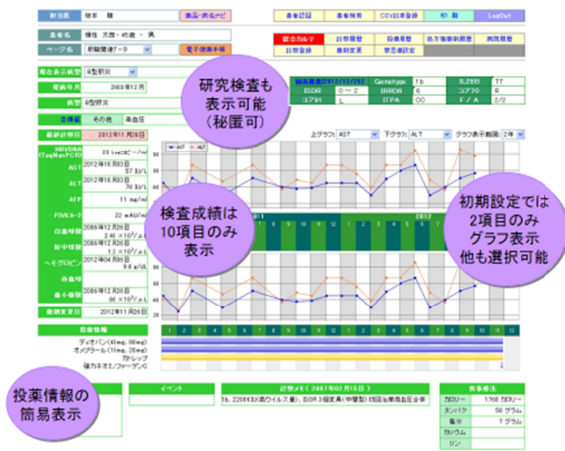
非侵襲的肝硬度測定装置Fibroscan（F）による情報を加えて提供した。2012年の調査では、81名が紹介され、このうち79%の64名が治療導入の情報として活用された。平成25年度からは今後使用可能となるDAA（NS3 protease阻害剤、NS5A阻害剤）の薬剤耐性変異についても測定することとした。これまで、本外来に104名が受診した。2013年12月からは、これまでのウイルス遺伝子（コアアミノ酸変異、ISDR/IRRDR）、宿主ゲノム情報（IL28B、ITPA）にほかに、DAA製剤のNS3 protease阻害剤、NS5A阻害剤に対するHCVの薬剤耐性変異の測定を開始した。

（図 薬剤耐性変異報告書）



53) インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」の肝炎診療用の改修と肝疾患診療ネットワークの構築

これまでに45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1911名となった。肝疾患に関しては、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



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った。現在、現在131名ほどの患者を登録した。

D. 考察

肝疾患コーディネーターは、1) 検診受診勧奨、2) 肝炎ウイルス感染者の適切なフォローアップ、3) 肝臓非専門医（かかりつけ医）と専門医の連携 4) 専門医療機関での診療などの各段階でそれぞれの職種に応じて、非常に有効に機能していた。また、スキルアップ講座を定期的に行うことが、急速に進歩する肝疾患診療において不可欠であり、知識の再確認にも重要であることが示された。とくに、肝疾患コーディネーター資格を取得した者は、肝疾患診療に高い関心を持つのみならず、高いモチベーションを維持しており、今後も「肝疾患コーディネーター」を有効に活用することが肝炎診療の均てん化と効率化に重要であることが示唆された。しかし、その一方で、「肝疾患コーディネーター」の役割は明確に定義されておらず、資格所得者が、個別に活動を行っているのが現状であった。今後は、役割や機能を明確化する必要があると考えられた。

また、「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」は、肝疾患診療に必要な情報を提供する

ために、きわめて有用な手段であり、とくにC型肝炎の治療適応判断や治療法選択、治療時期の判断に有用であったが、全国的に展開するためには、遺伝子検査などの高度の技術・技能を有する医療関係者の養成や「ヒトゲノム」を扱うことによる倫理的な問題や検査費用の問題を解決する必要があると考えられた。

さらに、インターネットを用いたい医療連携は、利便性も高いものであることが示されたが、普及にはまだ多くの問題があり、特に医師に使いやすく、改修を繰り返してゆく必要があると考えられた。

E. 結論

ウイルス肝炎診療の均てん化と効率化のためには、検診・地域かかりつけ医（非肝臓専門医）・専門医の各段階に応じたシステム構築が必要である。われわれは、肝疾患コーディネーター養成事業、診療ネットワークの構築、インターネットを利用した情報共有システムを構築し、一定の成果をあげることができたが、全国展開するためには、現在の問題点を整理・点検し、一層良いシステムを構築する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C J Med Virol. 2013 85(3): 449-58

- 2) Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression. *J. Virol.* 2013 87(23):12541-12551.
- 3) 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- β) and IFN- γ synergistically inhibit HCV replication. *J Viral hepatitis.* *J Virol Hepat.* 2013; 20(4): 281-289
- 4) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Sugauchi F, Sakamoto N, Yatsunami 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 acid 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(6): 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) 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
- 11) Komase K, Maekawa S, 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* 2012; 43: 865-875
- 12) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the com-

- plete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. Plos One 2011; 6(9): e24514
- 13) Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Matsuura K, Izumi N. Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: Decision-tree analysis. J Gastroenterol 46: 1111-1119, 2011
 - 14) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugauchi M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in *IL28B* and viral factors. J Hepatol 2011 54: 439-448, 2011
 - 15) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus genotype 2a infection reveals critical site influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. Hepatol Int; 5(3): 789-799, 2011
 - 16) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. Sequences in the Interferin Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. J Med Virol; 83: 445-452, 2011
 - 17) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J Gastroenterol; 46: 401-409, 2011
 - 18) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子 実地診療での臨床応用のすすめかた、Medical Practice 30 (2) ; 323 - 328、2013
 - 19) 坂本穰、榎本信幸、慢性肝炎・肝硬変 (C 型)、治療過程で目でわかる消化器薬物療法 STEP 1・2・3 (一瀬雅夫、岡政志、持田智編集)、174-178、2013、メジカルビュー社、東京
 - 20) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎における抗ウイルス療法、Modern physician 33 (4) 454-458、2013
 - 21) 辰巳明久、坂本穰、榎本信幸、メタボ肝癌とファイブロスキャン、メタボ肝癌 (小俣政男編集)、163-168、2013、アークメディア、東京
 - 22) 坂本穰、榎本信幸、ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン療法の治療成績と発癌リスクを考慮した新規治療法への展望、消化器内科 56 (4)、437-442、2013
 - 23) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、透析患者に対する薬の使い方 疾患別・病態別[消化器] 549-552
 - 24) 坂本穰、榎本信幸、発癌リスクと治療反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、消化器内科 57 (3)、379-384、2013
 - 25) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎診療 up-to-date、発癌リスクと新規治療法、診断と治療 101 (9)、1277-1282、2013
 - 26) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎、カラー版消化器病学 基礎と臨床 (浅香正博、菅野健太郎、千葉勉編)、1177-1188、2013
 - 27) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の自然経過と発癌リスク、成人病と生活習慣病 43 (11)、1310-1315、2013

- 28) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎ウイルスと治療、HIV 感染症と AIDS の治療 4 (2)、55-59、2013
- 29) 坂本穰、榎本信幸、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異と意義、肝胆膵 67 (6)、893-898、2013
- 30) 坂本穰、B 型肝炎のインターフェロン治療：sequential therapy を含めて、Phama Medica 31 (12)、49-52、2013
- 31) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎と肝臓 - 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の個別化治療 - 肝臓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
- 35) 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
- 36) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎のウイルス変異と治療効果、総合臨床 60 (1)、19-25、2011
- 37) 坂本穰、榎本信幸、ウイルス変異からみた PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測、肝胆膵 62 (2)、307-313、2011
- 38) 坂本穰、榎本信幸、[C 型肝炎の治療初回治療] について、ガイドライン/ガイドンス 慢性肝炎 こう診る・こう考える (泉並木編)、日本医事新報社、東京、20-25、2011
- 39) 坂本穰、榎本信幸、硬変化した慢性肝炎の治療をどう考えるか、消化器 Book 04 これでわかる! 慢性肝炎の治療戦略 肝臓を防ぐためのマネジメント (井廻道夫企画)、羊土社、東京、106-112、2011
- 40) 坂本穰、榎本信幸、HCV の NS5A 遺伝子変異 (ISDR・IRRDR) とインターフェロン治療反応性、新時代のウイルス性肝炎学、日本臨床 69 増刊号 4、日本臨床社、大阪、234-238、2011
- 41) 坂本穰、榎本信幸、肝炎診療に必要な遺伝子検査、C 型肝炎の遺伝子解析と診療への応用、Medical Practice 28 (8)、1383-1388、2011
- 42) 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、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域と IL28B SNP の解析、分子消化器病研究会 第 18 回浜名湖シンポジウム記録集 消化器疾患と幹細胞；その基礎と臨床、アークメディア、171-177、2011

2.学会発表

- 1) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと治療反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、第 99 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
- 2) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、C 型慢性肝炎の病態における肝脂肪化と PNPLA3 および IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 99 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
- 3) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第 99 回日本消化器病学会総会、2013.3.22、鹿

児島

- 4) Shinya Maekawa, Mika Miura, Nobutoshi Komatsu, Akihisa Tatsumi, Yukiko Asakawa, Shinichi Takano, Mitsuaki Sato, Kuniaki Shindo, Fimitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. An Association between Quasispecies Nature of Hapatitis C Virus Core Region and Disease Progression Analysis by Deep Sequencing. The 2nd JSGE International topic conference. 2013.3.23, Kagoshima
- 5) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮した最新の C 型肝炎治療、第 49 回日本肝臓学会総会（シンポジウム）、2013.6.7、東京
- 6) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、EOB-MRI 肝細胞相を用いた新しいサーベイランスの可能性～clean liver からの発癌経過、第 49 回日本肝臓学会総会（パネルディスカッション）、2013.6.7、東京
- 7) 佐藤光明、坂本穰、榎本信幸、肝癌と鑑別が必要な肝良性腫瘍の画像診断の実際、第 49 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2013.6.7、東京
- 8) 前川伸哉、三浦美香、辰巳明久、小松信俊、佐藤光明、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の病態進展に対する MICA、DEPDC5 遺伝子多型の意義の検討、第 49 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2013.6.7、東京
- 9) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第 49 回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
- 10) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 49 回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
- 11) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
- 12) 辰巳明久、前川伸哉、三浦美香、小松信俊、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、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 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
- 13) 坂本穰、発癌リスクと治療反応性からみた 3 剤併用療法 Y-PERS から、第 7 回東京肝疾患研究会（PERFECT）、2013.6.29、東京
- 14) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと宿主・ウイルス遺伝子からみた C 型肝炎治療、第 17 回日本肝臓学会大会（JDDW）（シンポジウム）、2013/10/10、東京
- 15) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸、B 型肝炎治療における疾患進展と発癌に関わるウイルスマーカー、第 17 回日本肝臓学会大会（JDDW）（パネルディスカッション）、2013/10/10、東京
- 16) 坂本穰、渡邊真里、柏木賢治、榎本信幸、肝疾患コーディネーターとインターネットを用いた診療支援システムの構築、第 17 回日本肝臓学会大会（JDDW）、2013/10/9、東京
- 17) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎発癌における MICA、DEPDC5、IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 17 回日本肝臓学会大会（JDDW）（ワークショップ）、2013/10/10、東京
- 18) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シーケンサーを用いた HCV NS5A 阻害剤耐性変異

- の検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 19) 雨宮史武、早川宏、津久井雄也、小林祥司、門倉信、山口達也、大塚博之、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、初発肝細胞癌の臨床背景検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 20) 辰巳明久、進藤邦明、加藤亮、倉富夏彦、佐藤光明、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、肝硬度による慢性肝疾患の肝癌リスク評価、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 21) 辰巳明久、佐藤光明、前川伸哉、鈴木雄一郎、広瀬純穂、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シーケンサーにて耐性変異を確認した telaprevir を含む 3 剤併用療法で breakthrough をおこした 1 例、第 53 回日本消化器病学会甲信越支部例会、2013/11/23
- 22) 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
- 23) 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 (IFN λ -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)
- 24) 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
- 25) 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、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シーケ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
- 26) 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。次世代シーケンサーを用いた 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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. 次世代シーケ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
- 33) 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 型慢性肝炎に対して Peg-IFN α 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
- 34) 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
- 35) 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. 次世代シーケ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
- 36) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 初発肝細胞癌の腫瘍径と適切なサーベイランス期間の検討、第 53 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡
- 37) 横田雄大、坂本穰、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. 腹部超音波検査による肝がん検診、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡
- 38) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝癌高リスク群の囲い込み、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡
- 39) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. ウイルス肝炎ネットワークの構築と診療均てん化への取り組み、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(パネルディスカッション)、2011.10.20、福岡
- 40) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. HCV 全長解析による IL28B SNP と独立して治療効果を規定するウイルス因子の検討、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(シンポジウム)、2011.10.20、福岡
- 41) 坂本穰、前川伸哉、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 阻害剤の適応の検討、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(シンポジウム)、2011.10.21、福岡
- 42) 中山康弘、坂本穰、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. アルコール性肝細胞癌の臨床的特徴とファイブロスキャンによる高危険群の抽出、第 47 回日本肝臓学会 (ワークショップ)、2011.7.28、静岡
- 43) 坂本穰、中山康弘、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. C 型慢性肝炎の IFN 治療後に発癌した肝臓の疫学的・ウイルス学的特徴、第 47 回日本肝臓学会 (ワークショップ)、2011.7.28、静岡
- 44) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス因子と宿主因子からみた PEG-IFN α 2b+Ribavirin 併用療法の今後の展望、第 5 回東京肝疾患研究会 (PERFECT)、2011.7.2、東京
- 45) 雨宮史武、辰巳明久、小松信俊、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、本杉宇太郎、佐野勝廣、荒木力、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝細胞癌発癌リスクの評価、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.2、東京
- 46) 中山康弘、坂本穰、榎本信幸. 肝細胞

癌治療の実際とテーラーメイド医療の可能性、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.2、東京

47) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸。ウイルスゲノム、および IL28B SNP 解析を用いた HCV 肝病態の検討、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.3、東京

48) 進藤邦明、坂本穰、榎本信幸、NBNC 肝癌のサーベイランスの現状と Fibroscan を用いた発癌高危険群の囲い込み、第 47 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2011.6.2、東京

49) 坂本穰、飯田龍一、榎本信幸。地域がん登録からみた肝癌の実態と専門医による個別化医療の可能性、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.3、東京

50) 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みたインターフェロン治療効果と新規治療法への期待、第 47 回日本肝臓学会総会（パネルディスカッション）、2011.6.3、東京

51) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸。C 型慢性肝炎の病態形成における IL28 SNP とウイルス因子関与の検討、第 97 回日本消化器病学会総会、2011.5.14、東京

52) 坂本穰、前川伸哉、小松信俊、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、榎本信幸。ウイルス変異と宿主ゲノムからみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果と将来像、第 97 回日本消化器病学会総会、2011.5.14、東京

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

「肝炎ウイルス検診陽性症例の情報収集と
専門医受診勧奨を組み合わせた石川県の取り組み」

研究分担者 島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科

研究要旨 石川県では肝炎ウイルス検診陽性症例を従来より行政によるフォローアップ事業により状況の把握に努めてきた。平成22年度より、この行政の把握するデータの移管と専門医療機関受診の双方を同時に行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。今回、石川県肝炎診療連携の開始課程の解析、および連携開始後に明らかになった問題点の解析を行った。また本連携によって作成したデータベースを用いてB型慢性肝炎症例に関して長期経過や予後の検討を行った。本連携開始にあたって行政側が個人情報の移管をするには患者の同意が必要であるため対象全員に同意書を送付し、同意の得られた症例のみデータの移管を行った。同意した症例のほとんどが初年度は専門医療機関受診を行った。しかしながら、連携参加同意にもかかわらず翌年度から、専門医療機関受診を中止する症例が50%程度認められた。そのような中止症例の特徴としてはHBs抗原陽性者、初年度に無症候性キャリアと診断された者、かかりつけ医を介して専門医療機関を受診している症例が多い傾向を認めた。また行政のフォローアップデータおよび肝炎診療連携により構築されたデータベースを用いて検診で見いだされたB型慢性肝炎症例における長期経過解析を行ったところ、受診状況については無症候性キャリアと診断された症例ではその後約30%が定期受診から脱落していた。検診から4～8年後の経過では病態が進展していた症例は1.5%と比較的予後良好であった。核酸アナログ製剤については10.7%に導入されており、今回専門医受診によりあらたに導入されたのはその内16.3%であった。

A. 研究目的

平成14年より始まった肝炎ウイルス検診により無自覚のB型肝炎、C型肝炎患者が見出された。肝炎ウイルス検診受診後要精密検査となった症例は医療機関受診を勧められ、受診後その結果は基本的には各市町村にて把握されてきた。しかしながら翌年度以降はその受診・治療状況およびその予後・経過が把握されているとは言い難い。

検診以後も定期的に医療機関受診を続けることによって肝がんの早期発見に努めると同時に適切な治療によりウイルスの排除或いはウイルス量の低減により病態の進行防止を図ることが肝炎ウイルス検診の目的であると考

えられる。しかし自覚症状に乏しい多くの肝炎ウイルス感染者は、医療機関を受診しない或いは受診しても定期受診からは脱落してしまう傾向がある。

石川県では肝炎協議会で検討の上検診以後も保健師を中心とする行政が患者状況（受診状況、治療内容）を毎年確認するフォローアップ事業を行い県下の状況把握に努め抗ウイルス療法普及などの対策を講じてきた。さらに平成22年度より行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を医療機関側に移管し、同時に年一回の専門医受診勧奨を行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。本研究では、石川県肝炎診療連携の開始課程の解析、およ

び連携開始後に明らかになった問題点の解析を行った。さらに本連携によって作成したデータベースを用いてB型慢性肝炎症例に関して長期経過や予後の検討を行った。

B. 研究方法

1) 本連携開始2年前より行政側とデータ移管に関しての問題点を数度にわたり検討した。患者個人を直接把握している市町より、本事業に参加しフォローアップデータを含めた個人情報情報を肝炎診療連携協議会で管理していくことへの同意書、および専門医療機関受診用の調査票を肝炎ウイルス検診陽性者に送付した。患者より同意書および専門機関受診後に医療機関で記入された調査票を回収した。同意した症例は県健康福祉部を通じて各市町に今までのフォローアップデータを照会し、専門医療機関受診での診断・治療方針が記入された調査票と統合しデータベース化を行った。

2) 初年度(平成22年度)肝炎診療連携に参加同意して肝疾患拠点病院への調査票の返送のあった症例(=専門医療機関受診が行われた症例)639例のうち、翌年度も調査票の返送があった返送群352例、調査票の返送のなかった脱落群287例の臨床、社会的背景の比較を肝炎診療連携データベースを用いて行った。

3) 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B型肝炎ウイルス検診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。

C. 研究結果

1) 石川県肝炎診療連携の開始課程に関して

石川県の肝炎ウイルス検診で市町が検診初年度に把握する事項として個人番号(検

診対応番号)、市町村名、性・年齢、検診種類(節目・節目外・その事由)、検査結果(HBs抗原、HCV抗体・core抗原・RNA)、精密検査方法(画像検査種類・肝生検有無)、検査結果(診断名)、精検後の対応(治療の有無、方法、フォローの必要性)、精検医療機関名、未受診理由があり、次年度以降のフォローアップにおいて医療機関受診の有無、未受診理由、治療内容(定期観察のみ、IFN、IFN以外)、受診医療機関名である。市町がこれを個人情報のついた形で保持し、県は個人情報の代わりに検診番号の形でデータを保持していた。

石川県では肝炎ウイルス検診でフォローアップ事業の為に検診初年度より検診後も行政が関与していく事に関して住民の同意を得ている。この同意をもって肝炎診療連携を行う上で基礎となる検診症例フォローアップデータの行政からの移管を依頼したが、個人情報保護の観点の問題があり行政・各市町よりデータ移行するのは困難であった。行政・各市町と複数回協議した結果、現在フォローしている症例よりデータ移管を含めたこの連携に参加する再同意を取得し、同意の得られた症例を順次データ移管することとなった。また拠点病院と専門医療機関で新たに「石川県肝炎診療連携協議会」を発足させ、この協議会でデータ管理・診療連携の運営を行っていくこととした。

実際の連携の流れを図1に示す。行政より同意書・調査票を直接患者に送付しかかりつけ医より紹介、或いは直接専門医療機関の受診を勧めた。非同意の症例は以後も引き続き行政がフォローアップ事業で状況把握を継続していくことも確認した。

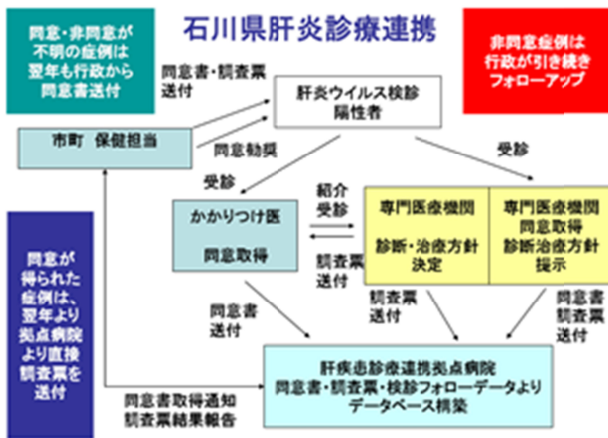


図1 肝炎診療連携のフローチャート

2) 肝炎診療連携参加同意者のフォローアップに関して

本連携参加同意者は住所などの個人情報を肝疾患拠点病院に移管されているため、参加同意翌年から毎年肝疾患拠点病院から調査票を患者に直接送付した。調査票については記入の手間を考慮し必須事項は最低限にとどめ、コメント欄に過去のインターフェロン療法の有無、その反応、あるいは治療拒否理由などを記載する形式とした。調査票は複写式となっており、専門医療機関の医師が必要事項を記載しかかりつけ医および肝疾患拠点病院に送付され、データベース化に利用した。

各年度の参加同意例のうち翌年度以降も継続的に調査票の返送が行われた例数を、肝炎診療連携データベースを用いて算出した。図2に示すように一般に翌年度以降調査票の返送率は約50%にまで落ち込み、その後も減少傾向を示すことが明らかとなった。

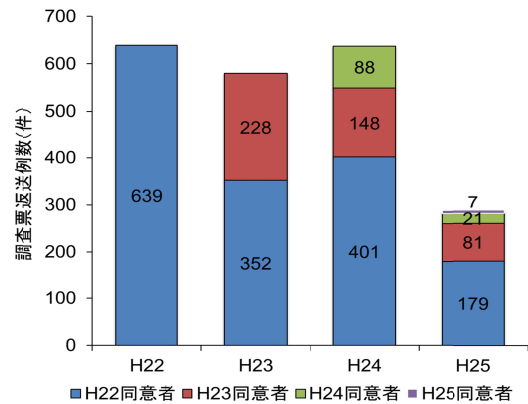


図2 同意年度別継続的調査票返送数

次に初年度調査票の返送のあった639例のうち、翌年度も調査票の返送があった返送群352例、調査票の返送のなかった脱落群287例の臨床、社会的背景の比較を肝炎診療連携データベースを用いて行った。(表2)

	返送群		脱落群		
	(人)	(%)	(人)	(%)	
平均年齢(歳)	68.4		69.4		
ウイルス別					
HBs抗原陽性	148	42	144	50.2	
HCV抗体陽性	200	56.8	141	49.1	P<0.05
両方陽性	4	1.1	2	0.7	
性別					
男	117	33.2	89	50.2	
女	235	66.8	198	49.1	
かかりつけ医有無					
あり	143	40.6	156	54.4	
なし	209	59.4	131	45.6	P<0.05

表2 返送群と脱落群の比較

その結果以下のことが明らかとなった。

返送群ではHCV抗体陽性者の方がHBs抗原陽性者より有意に多かった。

返送群では、有意にかかりつけ医を受診せず直接専門医療機関を受診する者が多かった。

返送群において有意に、初年度慢性肝炎と診断された者が多く、無症候性キャリアと診断された者が少なかった。

3) データベースを用いたB型肝炎例の解析

1) 対象;平成14年からの肝炎ウイルス検診では精密検査は特に専門医療機関だけではなく一般かかりつけ医でも石川県では行ってきた。一方平成22年度からの「石川県肝炎診療連携」では基本的に県が指定し

た専門医療機関を受診している。今回の受診状況、病態の変遷を解析した症例は検診年度に精密検査を受けて、その時点での診断名が確定し、かつ「石川県肝炎診療連携」で専門医療機関も受診した症例が対象である。データの過不足からB型肝炎の受診状況解析は135例、病態変遷の解析は128例が対象である。また治療状況に関しては「石川県肝炎診療連携」専門医受診した406例を対象とした。

2) 検診B型肝炎症例の受診状況；検診後精密検査受診時の診断名を無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変・肝がんとする。C型肝炎では検診後も定期受診している症例は無症候性キャリア90%、慢性肝炎93%、肝硬変・肝がん100%と受診状況は良好であった。一方B型肝炎症例では無症候性キャリア67%、慢性肝炎87%、肝硬変・肝がん100%でありC型肝炎と比較すると定期受診から脱落する率が高かった。

3) 検診B型肝炎症例の治療状況；検診で見出されたB型肝炎406症例の治療状況を見ると、43例(10.7%)で核酸アナログが使用されていた。このうち今回の専門医受診前より肝炎の治療として導入されていたのが33例(使用者の76.7%)であった。今回専門医受診により新たに核酸アナログが導入されたのは7例(使用者の16.3%)であった(図3)。

HBs抗原陽性症例	406例
核酸アナログ使用	43(10.7%)
平成22年度までに導入	33(76.7%)
免疫抑制・抗がん剤使用	3(7.0%)
肝炎診療連携以降導入	7(16.3%)

図3 検診B型肝炎症例の治療状況

4) 検診B型肝炎症例の病態の変遷；肝炎ウイルス検診から石川県肝炎診療連携開始まで4~8年が経過しており精密検査受診

時と今回の専門医療機関受診時の診断名を比較した。C型肝炎症例では担当医により無症候性キャリアと慢性肝炎の区別が異なるため、無症候性キャリア・慢性肝炎から肝硬変・肝がん、および肝硬変から肝がんへ診断名が変遷した症例を病態進展例とすると、無症候性キャリア・慢性肝炎(151例) 肝硬変・肝がん(21例)が13.9%、肝硬変(14例) 肝がん(3例)が21.4%、計24例(14.5%)で病態が進展していた。一方B型肝炎では無症候性キャリア 肝硬変・肝がん0例、慢性肝炎(30例) 肝がん(1例)、肝硬変(2例) 肝がん(1例)であり、B型肝炎ウイルス陽性128例中病態進展例は2例、1.5%であった(図4)。

検診時 (平成14~18年)	肝炎診療連携受診時 (平成22年)
無症候性キャリア n=96	無症候性キャリア 77 慢性肝炎 19
慢性肝炎 n=30	無症候性キャリア 15 慢性肝炎 14 肝がん 1
肝硬変 n=2	肝硬変 1 肝がん 1
	病態進展 2(1.5%)

図4 肝炎ウイルス検診精密検査受診時から石川県肝炎診療連携受診時診断名の比較

D. 考察

肝炎ウイルス感染の情報は非常に高度な個人情報である一方、検診で陽性と判明した場合にその症例が疾患の重要性を知らないまま医療機関受診していない、あるいは定期受診から脱落してしまうのを検診主体である行政が放置しておくことにも大きな問題がある。石川県では検診開始当初より医療側と行政側の協力体制ができており、行政側も疾患の特徴、重要性に理解があった。このため患者より再同意を得る手順を踏むことで個人情報を含めた情報の移管に協力が得られ、石川県肝炎診療連携が円滑にスタートした。

本連携の参加者は、肝疾患拠点病院から年一回の専門医療機関への受診勧奨がなされる。しかしながら連携参加同意にもかかわらず参加同意翌年から専門医療機関の受診を行わない症例が存在することが調査票返送率の解析から明らかとなった。そのような専門医療機関受診中止症例にはHBs抗原陽性、無症候性キャリア、かかりつけ医を介して専門医療機関を受診している症例が多いことが明らかとなった。今後、かかりつけ医および専門医療機関にもこの結果のフィードバックを行い、専門医療機関受診中止症例の減少を図っていく。

また今回本連携において作成されたデータベースを用いてB型慢性肝炎の長期経過や予後の解析が明らかとなった。肝炎診療連携により構築されたデータベースは、B型肝炎、C型肝炎の病態解析にも有用である可能性が示唆された。

E. 結論

1)石川県では肝炎ウイルス検診陽性症例を従来より行政によるフォローアップ事業により状況の把握に努めてきた。平成22年度より、この行政の把握するデータの移管と専門医療機関受診の双方を同時に行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。

2)肝炎診療連携参加にもかかわらず専門医療機関受診を中止する症例の特徴を明らかにした、

3) 行政のフォローアップデータおよび肝炎診療連携により構築されたデータベースを用いて検診で見出されたB型肝炎症例の状況を明らかにした。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(平成23年度、平成24年度は酒井明人が研究分担者であり記載した)

43) 酒井明人, 荒井邦明, 金子周一 肝臓癌の予防とサーベイランス

G.I. Research 19 巻 Page334-341、2011

44) 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

45) 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

2. 学会発表

(平成23年度、平成24年度は酒井明人が研究分担者であり記載した)

1) 酒井明人、金子周一 年1回の専門医療機関受診を柱とした石川県肝炎診療連携の構築と状況 JDDW2011 パネルディスカッション
平成23年10月20日

2) 酒井明人 石川県の肝臓撲滅戦略 The GI Forefront 7 巻 Page119-121、2012

H. 知的所有権の出願・取得状況

今回の研究内容については特になし。

肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査に関する研究

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 肝炎ウイルス検診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。アンケート調査後に医療機関を受診した人や今後医療機関を受診すると回答した人が多く、アンケート調査にも受診勧奨の効果があると考えられた。今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように工夫した。

A. 研究目的

平成14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（平成20年～23年）の検診陽性者に平成24年にアンケートを送付し、その後の対応について調査した。

25年は24年にアンケートを送付した検診陽性者に再度アンケートを行い、24年のアンケート調査が受診勧奨としての効果があったかを検討した。また24年の肝炎ウイルス検診における陽性者にもアンケートを送付した。25年の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにし、保

健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことができるようにした。

B. 研究方法

24年のアンケート調査では20年から23年の検診陽性者を対象とした。B型肝炎ウイルス（HBV）陽性者159名、C型肝炎ウイルス（HCV）陽性者153名、HBVおよびHCV陽性者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。25年の2回目のアンケート調査は20年から23年の検診陽性者を対象とし、HBV149名、HCV129名、HBVおよびHCV1名の計279名である。24年の肝炎ウイルス検診陽性者にも新たにアンケートを送付した。HBV36名、HCV7名の計43名である。25年の調査では、調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。個人情報およ

び通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報を見ることはできないように工夫した。

(倫理面の配慮)

検診陽性者の個人情報は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

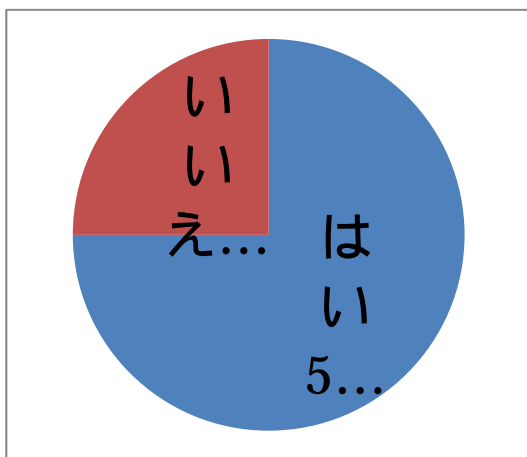
24年のアンケート調査 - HBV 陽性者 アンケート回収率

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。

病院・医院の受診状況

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 (図 - 1)。

図 - 1 . 72 人の病院・医院の受診状況



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。

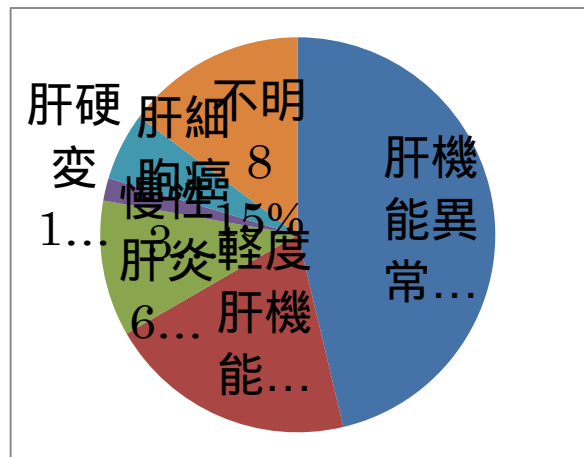
受診先

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。

診断

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 (図 - 2)。



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) (図 - 3、図 - 4)。

図 - 3 . 肝疾患専門医療機関を受診した人 25 名の診断

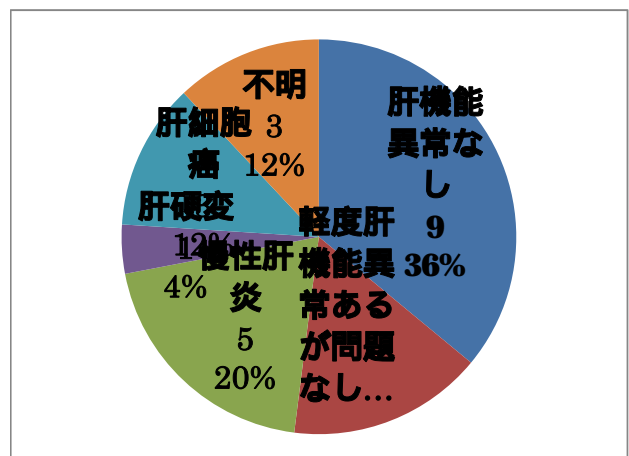
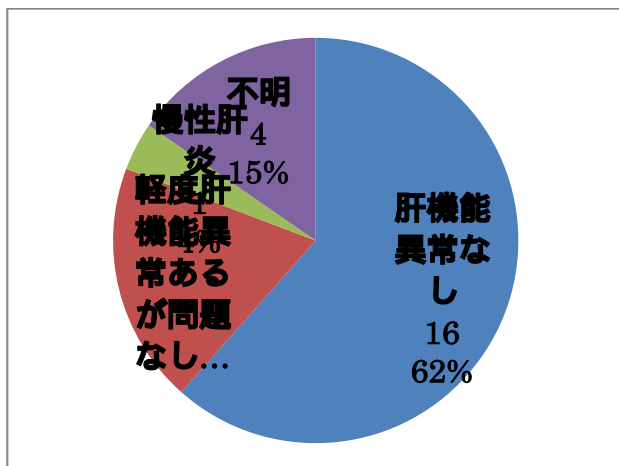


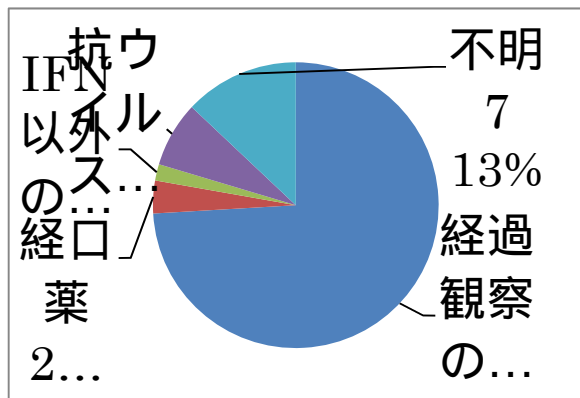
図 - 4 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した人 26 名の診断



治療

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 (図 - 5)。

図 - 5. 治療



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 ($p=0.0017$)。

図 - 6 . 肝疾患専門医療機関を受診した人 25 名の治療

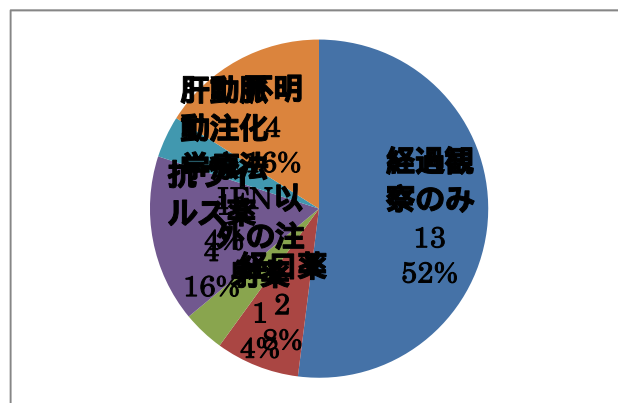
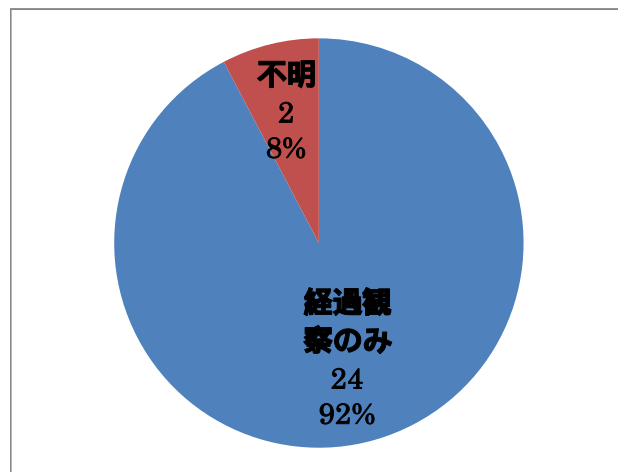


図 - 7 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した人 26 名の治療



現在の通院状況

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。

24 年のアンケート調査 - C 型肝炎ウイルス陽性者

アンケート回収率

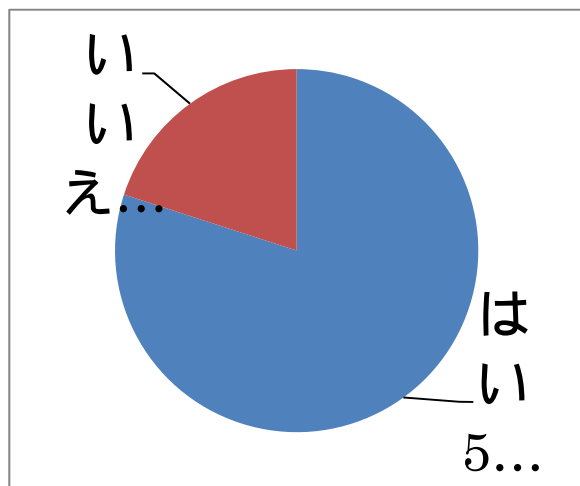
アンケートの回収率は 54.8% (70/153) であった。男女比は 42/28、平均年齢は

70.6 ± 10.6 歳であった。

病院・医院の受診状況

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(図 - 1)。図 - 1 . 70人の病院・医院の受診状況

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。



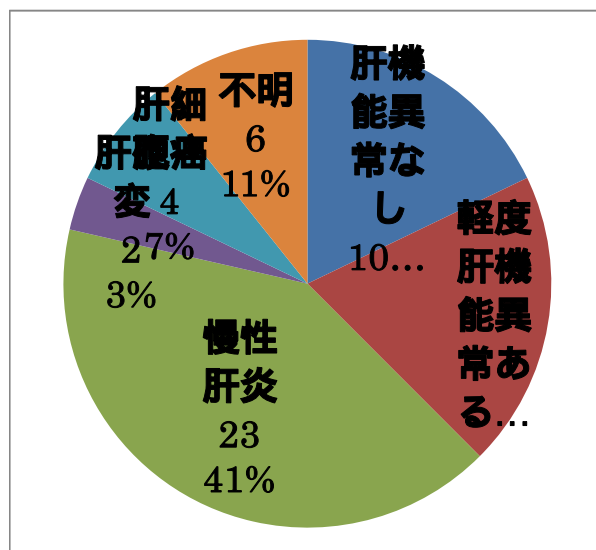
受診先

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。

診断

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(図 - 2)。

図 - 2 . 56名の診断



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)(図 - 3、図 - 4)。

図 - 3 . 肝疾患専門医療機関を受診した人24名の診断

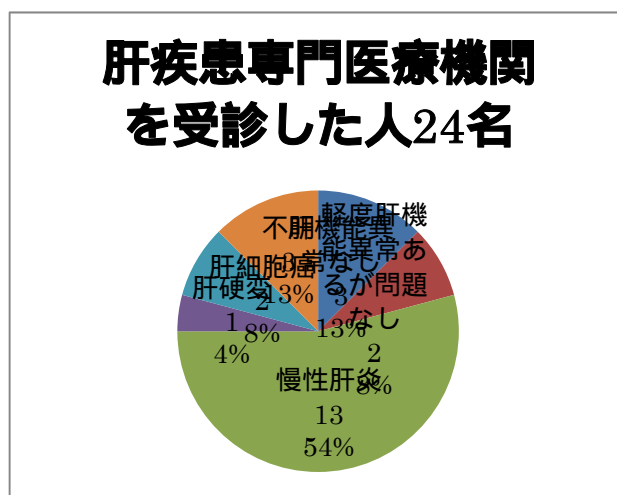


図 - 4 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した人28名の診断

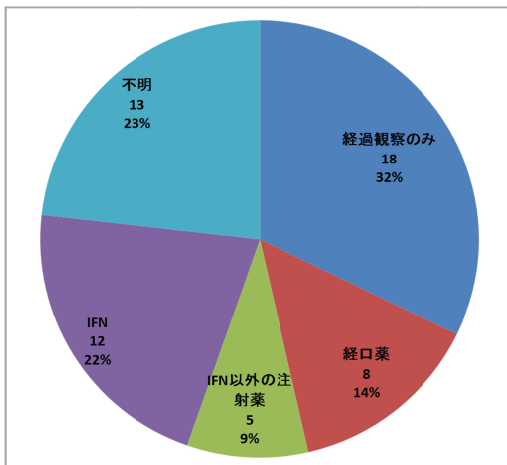
肝疾患専門医療機関 以外を受診した人28 名



治療

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。

図 - 5. 治療



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%）がそれ以外の医療機関を受診した 28 人（1 名 4%）に比べて有意に多かった（ $p=0.0003$ ）（図 - 6、図 - 7）。

図 - 6. 肝疾患専門医療機関を受診した人 24 名の治療

肝疾患専門医療機 関を受診した人24 名

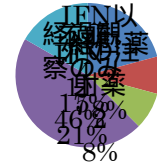
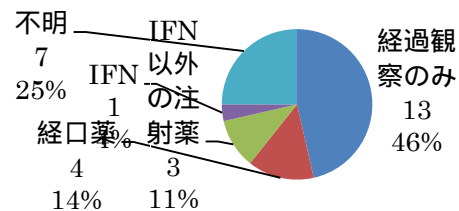


図 - 6. 肝疾患専門医療機関を受診した人 28 名の治療

肝疾患専門医療機関 以外を受診した人28 名



現在の通院状況

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。

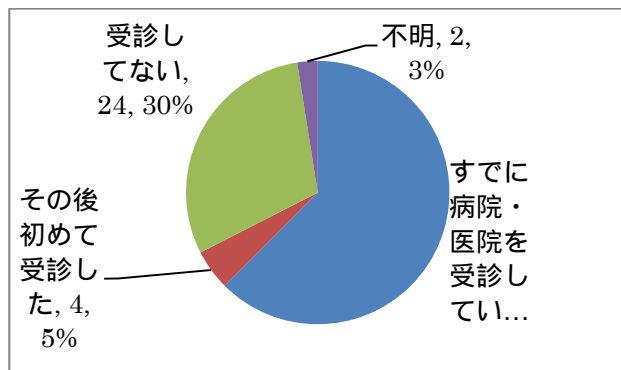
肝炎ウイルス検診陽性者に対する2回目の アンケート調査 - HBV アンケート回収率

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で HBV が陽性であった149人にアンケートを送付し、80人（54%）から回答を得た。内訳は男性40人、女性39人、不明1人であり、平均年齢は65.6 ± 11.5歳であった。昨年も回答した人は38人、昨年は回答しなかった人21人、昨年回答したかどうかわからない人21人であった。

病院・医院の受診状況

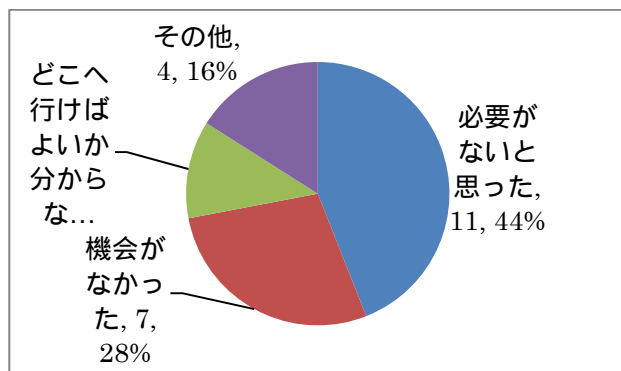
80人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は50人、その後初めて受診した人4人、受診してない人24人、不明2人であった(図 - 1)。

図 - 1. 80人の病院・医院の受診状況



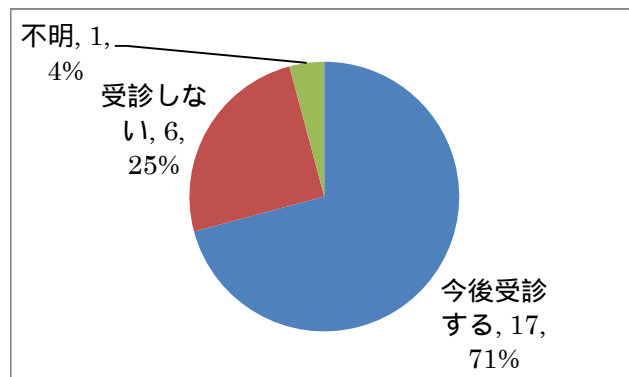
受診しなかった理由としては「行く必要がないと思った」11名(44%)、「機会がなかった」7名(28%)、「どこへ行けばよいか分からなかった」3名(12%)が多かった(図 - 2)。

図 - 2. 受診しなかった理由



病院・医院を受診してない24人のうち17人(71%)が今後受診すると回答した(図 - 4)。

図 - 3. 今後受診するかどうか。



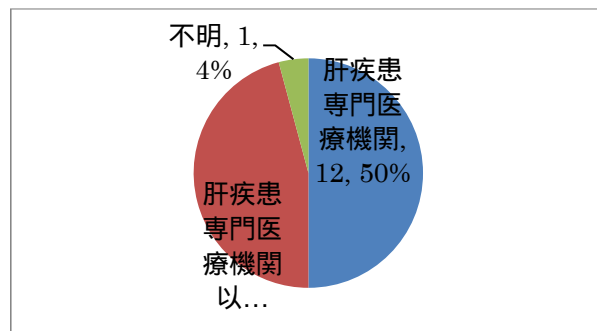
受診先

昨年の1回目の調査ですでに病院・医院を受診していたと回答した人については、アンケートを簡略にするため、今回はこれ以降の質問はしなかった。

そのためこれ以降の質問の対象は、昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人とした。

受診先は肝疾患専門医療機関が12人(50%)であった(図 - 4)。

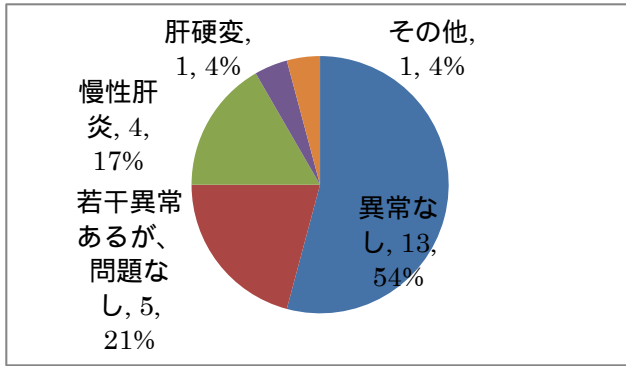
図 - 4. 24人の受診先。



診断

24人の診断は慢性肝炎4人(17%)、肝硬変1人(4%)であり、肝癌はなかった(図 - 5)。

図 - 5 . 24人の診断



慢性肝炎と肝硬変の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した12人中1人（8%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した12人中4人（33%）の間で差がなかった（図 - 6、図 - 7）。

図 - 6 . 肝疾患専門医療機関を受診した12人の診断

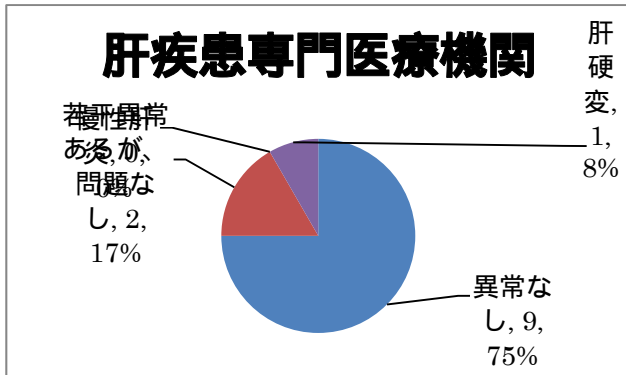
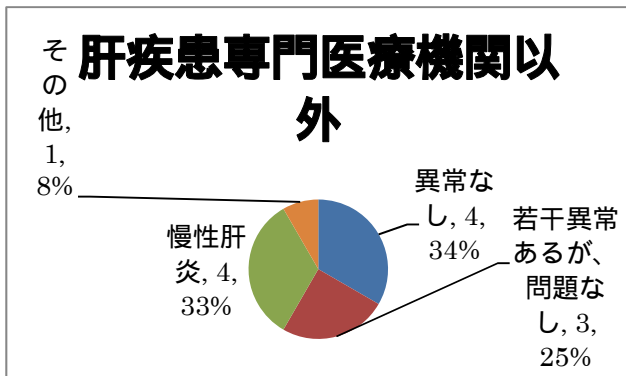


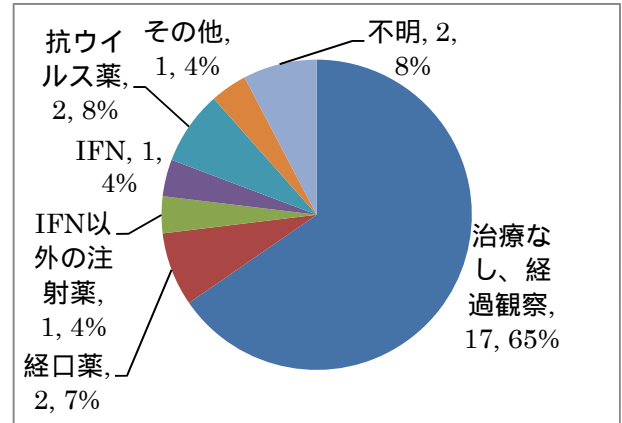
図 - 7 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した12人の診断



治療

24人の治療はIFN治療1人（4%）、抗ウイルス薬2人（8%）であった（図 - 8）。

図 - 8 . 治療内容



IFN治療、抗ウイルス薬の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した12人中1人（8%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した12人中2人（14%）で差がなかった。

現在の通院状況

24人のうち12人（50%）が現在も通院していた。

現在通院していない理由は、9人中8人と「必要がないといわれた」であった。

肝炎ウイルス検診陽性者に対する2回目のアンケート調査 - HCV

アンケート回収率

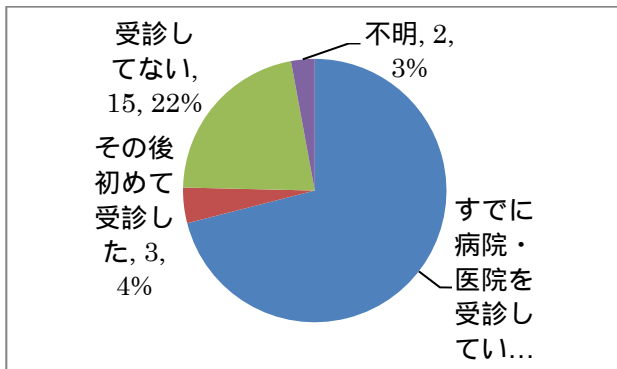
平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診でC型肝炎ウイルスが陽性であった129人にアンケートを送付し、69人（53%）から回答を得た。内訳は男性33人、女性35人、不明1人であり、平均年齢は69.8 ± 13.6歳であった。昨年も回答した人は27人、昨年は回答しなかった人14人、昨年回答したかどうかわからない人28人であった。

病院・医院の受診状況

69人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は49人、その後初めて受診した人3人、

受診してない人15人、不明2人であった(図 - 1)。

図 - 1. 69人の病院・医院の受診状況



病院・医院を受診しなかった15人の受診しなかった理由は、「必要がないと思った」7人(46%)、「機会がなかった」4人(27%)が多かった(図 - 2)。このうち5人(33%)が今後受診すると回答した(図 - 3)。

図 - 2. 受診しなかった理由。

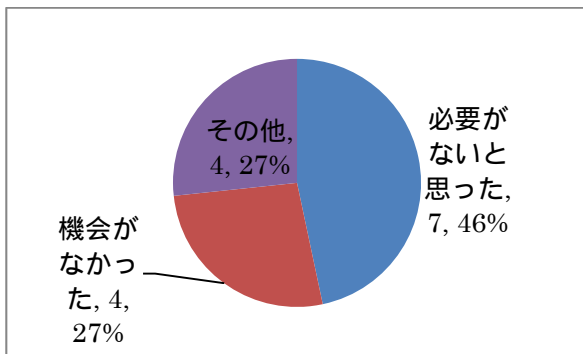
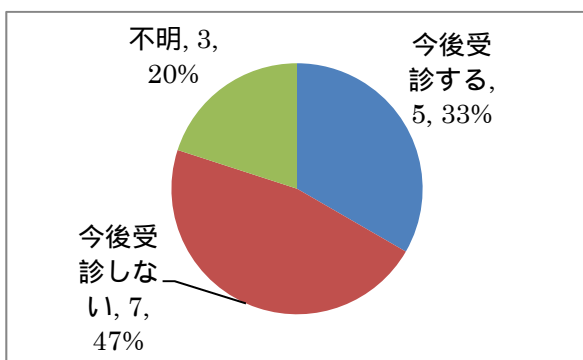


図 - 3. 今後受診するかどうか。



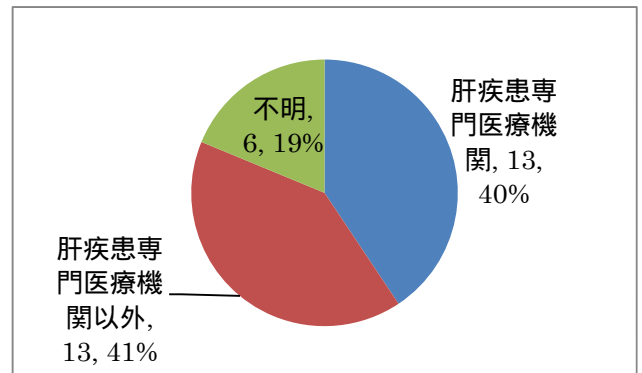
受診先

昨年の1回目の調査ですでに病院・医院を受診していたと回答した人については、アンケートを簡略にするため、今回はこれ以降の質問はしなかった。

そのためこれ以降の質問の対象は、昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人とした。

受診先は肝疾患専門医療機関が13人(40%)であった(図 - 4)。

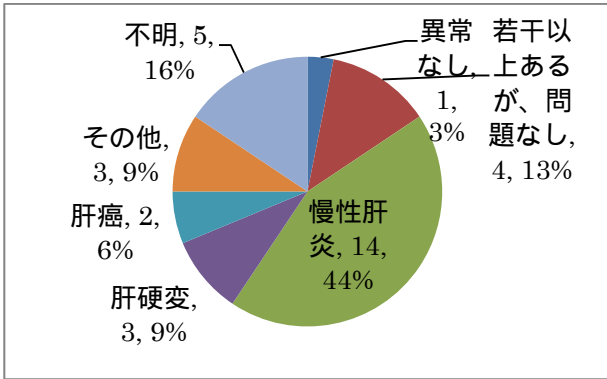
図 - 4. 32人の受診先。



診断

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の診断は慢性肝炎14人(44%)、肝硬変3人(9%)、肝癌2人(6%)であった(図 - 5)。

図 - 5. 32人の診断



慢性肝炎と肝硬変と肝癌の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した13人中9人（69%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した13人中9人（69%）の間で差がなかった(図 - 6、図 - 7)。

図 - 6 . 肝疾患専門医療機関を受診した13人の診断

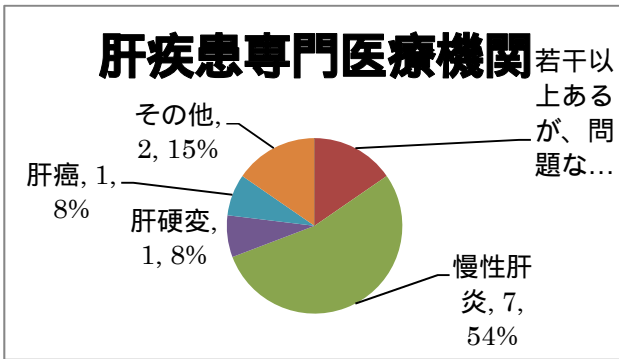
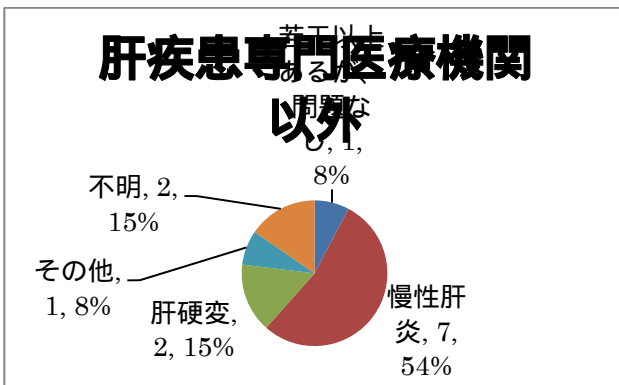


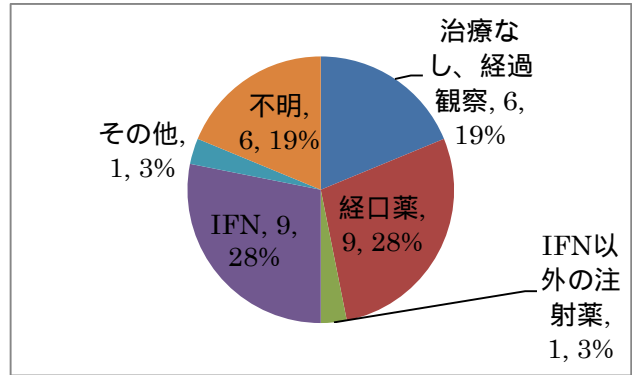
図 - 7 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した13人の診断



治療

32人の治療はIFN9人（28%）であった(図 - 8)。

図 - 8. 治療内容



IFN治療の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した13人中8人（62%）が肝疾患専門医療機関以外を受診した13人中1人（8%）より有意に高かった（ $p = 0.0112$ ）(図 - 9、図 - 10)。

図 - 9. 肝疾患専門医療機関を受診した13人の治療内容

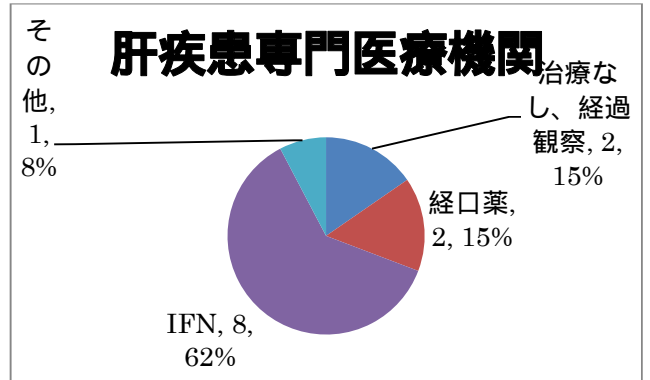
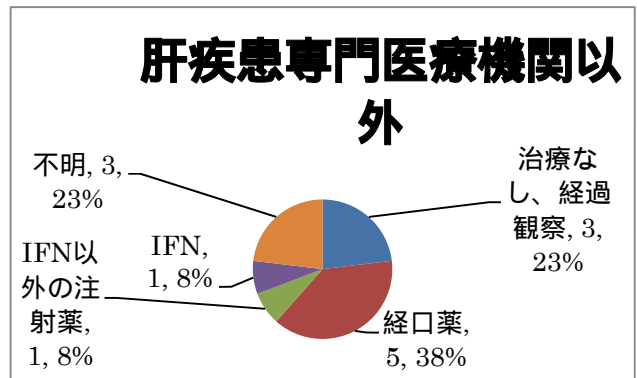


図 - 10. 肝疾患専門医療機関以外を受診した13人の治療内容



現在の通院状況

32人のうち26人（81%）が現在も通院して

いた。

現在通院していない理由は、2人とも「自分から通院をやめた」であった。

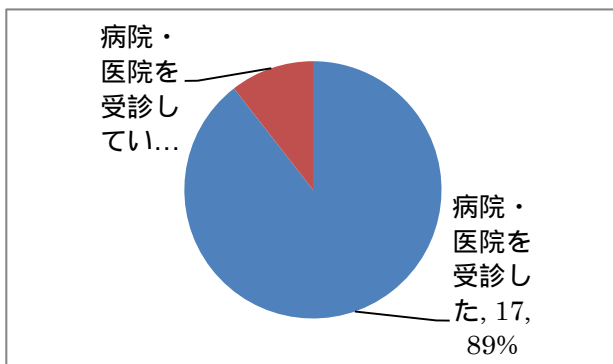
平成24年肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査 - HBV アンケート回収率

平成24年度のB型肝炎ウイルスが陽性であった36人にアンケートを送付し、19人（53%）から回答を得た。内訳は男性4人、女性15人であり、平均年齢は59.2± 12.2歳であった。

病院・医院の受診状況

回答した19人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は17人（89%）であった(図 - 1)。

図 - 1. 回答した19人の病院・医院の受診状況

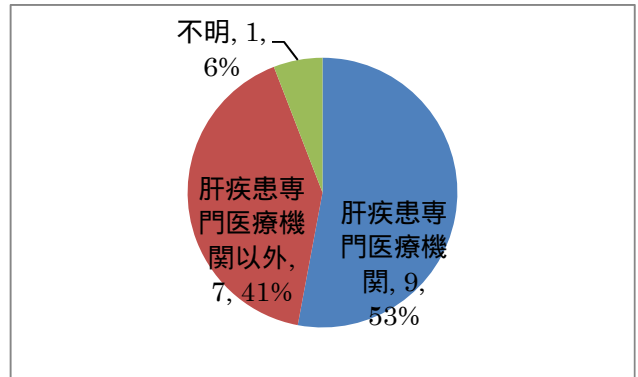


受診先

受診先は肝疾患専門医療機関が9人（53%）であった(図 - 2)。

図 - 2. 受診先が肝疾患専門医療機関かどうか

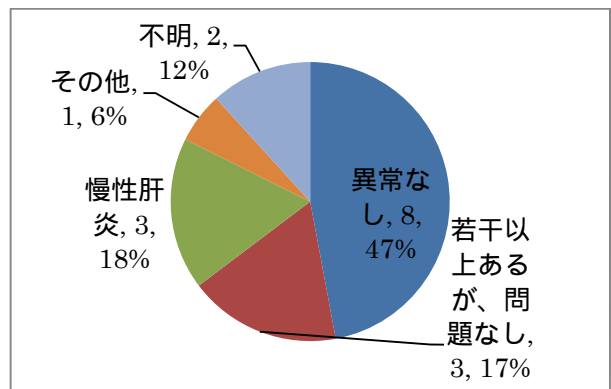
うか。



診断

診断は慢性肝炎3人（18%）であり、肝硬変、肝癌はなかった(図 - 3)。

図 - 3. 17人の診断



慢性肝炎の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した9人中3人（33%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した7人中0人（0%）の間で差がなかった(図 - 4、図 - 5)。

図 - 4. 肝疾患専門医療機関を受診した9人の診断

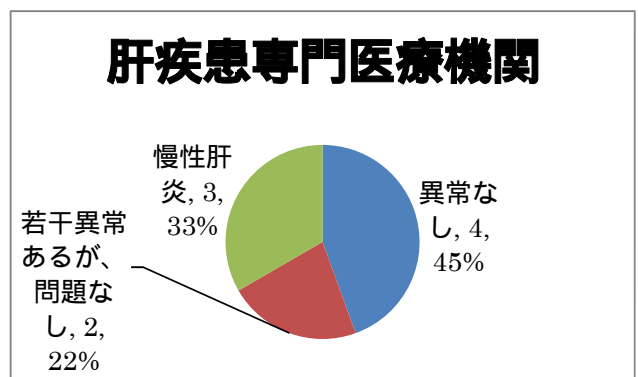
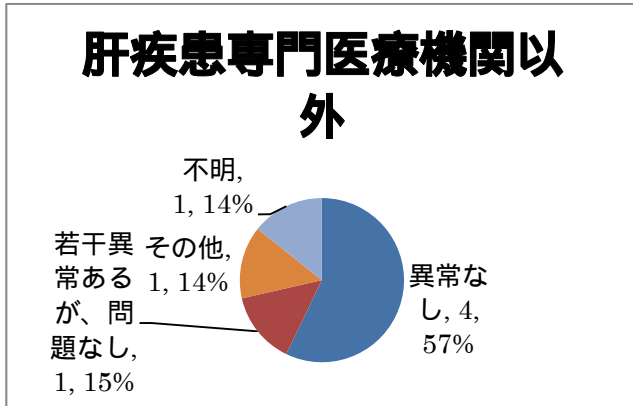


図 - 5. 肝疾患専門医療機関以外を受診し

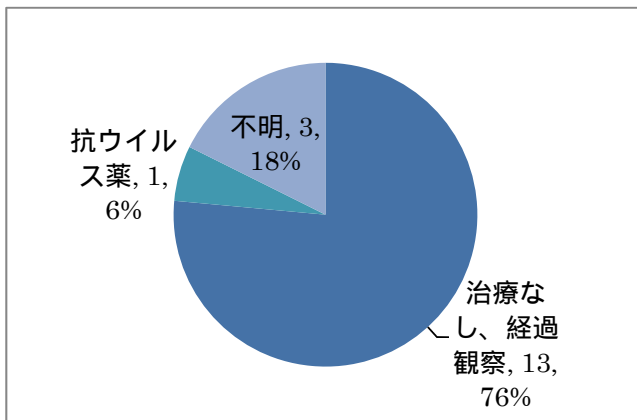
た7人の診断



治療

17人の治療は抗ウイルス薬1人（6%）であった(図 - 6)。

図 - 6. 17人の治療内容



抗ウイルス薬治療をしている人の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した9人中1人（11%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した7人中0人（0%）で差がなかった。

通院状況

17人のうち12人（71%）が現在も通院していた(図 - 11)。現在通院していない理由は、4人全員が「必要がないといわれた」であった。

**平成24年肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査 - HCV
アンケート回収率**

平成24年度のC型肝炎ウイルスが陽性であった7人にアンケートを送付し、7人全員（100%）から回答を得た。内訳は男性1人、女性6人であり、平均年齢は75.3 ± 13.1歳であった。

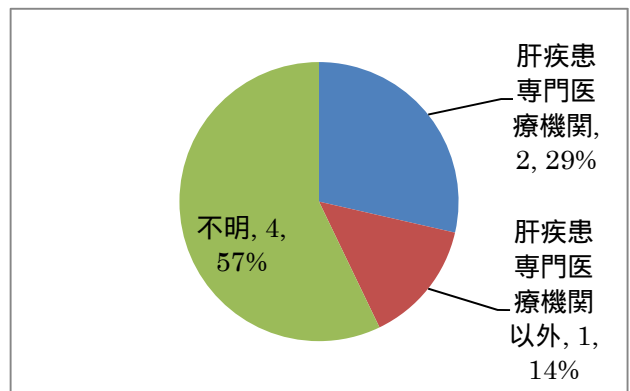
病院・医院の受診状況

回答した7人全員がすでに病院・医院を受診していた。

受診先

受診先は肝疾患専門医療機関が2人（29%）であった(図 - 1)。

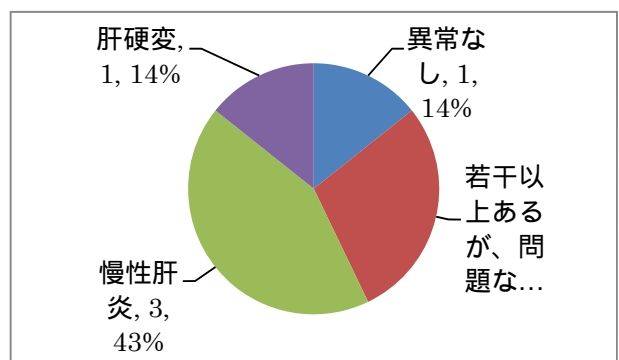
図 - 1. 受診先が肝疾患専門医療機関かどうか。



診断

診断は慢性肝炎3人（43%）、肝硬変1人（14%）であった(図 - 2)。

図 - 2. 診断

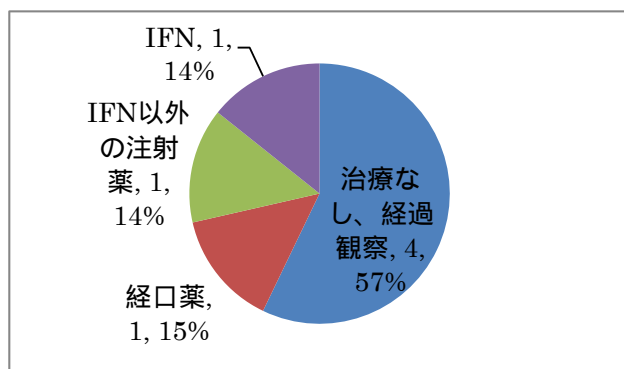


慢性肝炎と肝硬変の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人では1人（50%）、肝疾患専門医療機関以外を受診した1人では1人（100%）であった。

治療

治療はIFN1人（14%）であった（図 - 3）。

図 - 3. 治療内容



IFN治療の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人（0人0%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した1人（0人0%）で差がなかった。

通院状況

7人のうち6人（86%）が現在も通院していた。

現在通院していない1人の理由は、「必要ないと言われた」であった。

D. 考察

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人のアンケート調査では、1回目の調査時点ですでに病院・医院を受診していた人はHBV75%、HCV80%であり、2回目のアンケート調査ではHBV62%、HCV71%、24年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人のアンケート調査ではすでに病院・医院を受診していた人はHBV89%、HCV100%であり、多くの検診陽性者が病院・医院を受診していたことが分かった。しかしHBV陽性者では1回目に回答し

た人に比べて、1回目に回答しなかったか回答したかどうかわからない人は病院・医院を受診していた人の割合が有意に低かった（82%対45%、 $p = 0.0008$ ）。このことからアンケートに回答していない人では受診率が低い可能性があるかと危惧される。

受診していない理由は「行く必要がないと思った」、「どこへ行けばよいか分からなかった」、「機会がなかった」が多く、さらなる啓蒙が必要であることが示された。アンケートには肝炎ウイルスによる肝疾患の重大性について述べたお願い文書、愛知県の4つの肝疾患相談室の相談体制表、肝臓専門医のリスト、肝疾患専門医療機関のリストを同封し、肝炎ウイルス陽性者が受診の必要性を理解し、受診先に迷わないようにした。

1回目の調査時点で病院・医院を受診していなかった人のうち、その後受診した人はHBV14%、HCV17%であった。まだ受診していない人で今後受診すると答えた人はHBV71%、HCV33%であった。この結果はアンケート調査自体が、受診勧奨の役目を果たす可能性が示唆している。

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の1回目のアンケート調査では慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度はHBV19%、HCV51%、2回目のアンケート調査ではHBV21%、HCV31%、平成24年の検診陽性者の調査ではHBV18%、HCV57%であった。この結果は検診で発見される肝炎ウイルス陽性者の中に、治療を必要としている人が多く含まれていることを示しており、検診陽性者に受診勧奨することの重要性を示している。

1回目のアンケート調査では、HBV陽性者では肝疾患専門医療機関を受診した人の診断は慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が36%であり、肝疾患専門医療機関以外を受診した人の4%に比べて有意に多かった（ $p = 0.0045$ ）。また治療は肝疾患専門医療

機関を受診した人では経口薬、IFN 以外の注射薬、抗ウイルス薬、肝動注化学療法の治療を受けた人は 32%で、肝疾患専門医療機関以外を受診した人の 0%に比べて有意に多かった ($p=0.0017$)。HCV 陽性者では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・肝細胞癌が 67%で、肝疾患専門医療機関以外を受診した人の 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 治療を受けた人が 46%で、肝疾患専門医療機関以外を受診した人の 4%に比べて有意に多かった ($p=0.0003$)。2 回目のアンケート調査では HCV 陽性者のうち IFN 治療経験のある人の割合は、肝疾患専門医療機関を受診した人 (61%) がそれ以外の医療機関を受診した人 (16%) に比べて有意に高かった ($p=0.0414$)。このことは肝疾患専門病院を受診することにより、重大な疾患を発見される頻度が高く、適切な治療を受ける機会が増す可能性を示唆しており、肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨の際には、肝疾患専門医療機関を勧めるべきであることを示している。

今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように工夫した。

E. 結論

肝炎ウイルス陽性を指摘されて、多くの人が医療機関を受診しているが、「行く必要がないと思った」、「どこへ行けばよいか分からなかった」「機会がなかった」などの理由で受診していない人が少なくないことが示された。アンケートには、肝炎ウイ

ルスによる肝疾患の重大性について述べた文書、肝疾患相談室の相談体制リスト、肝臓専門医のリスト、肝疾患専門医療機関のリストを同封し、肝炎ウイルス陽性者が受診の必要性を理解し、受診先に迷わないようにする工夫をした。

2 回目のアンケート調査の結果からは、アンケート調査自体が、受診勧奨の役目を果たすことが示された。

受診した人のうち、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と診断された人の頻度は HBV18-21%、HCV31-57%であり、検診で発見される肝炎ウイルス陽性者の中に、治療を必要としている人が多く含まれていることを示しており、検診陽性者に受診勧奨することの重要性を示している。

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。肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨の際には、肝疾患専門医療機関を勧めるべきであると思われる。

調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように工夫し、個人情報を保護しつつ情報収集することができた。

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? *Journal of gastroenterology* 2013; **48**(8): 996-997

2 Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2013; **43**(2): 182-184

3 Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2013;

4. 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 2012;29(4):357-363.

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

6. 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.

7. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Arima Y, Suzuki K, Yoshioka K. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011; 46(11): 1324-34.

8. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanou T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46(4): 545-555.

9. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* 2011; 18(4): 280-286.

10. Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B and mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. *Liver Int* 2011;31(9): 1359-65.

11. Harata M, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ishikawa T, Okumura A, Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, Yoshioka K. Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase. *Hepatol Res* 2011; 41(5): 423-429.

2. 学会発表

1 . K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y.

Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.

2. N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y.

Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.

3 . T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T.

Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka, Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.

4. 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太郎：肝脂肪化とPNPLA3 遺伝子多型の関係 C型慢性肝炎における検

討．第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

5 . 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対する3剤併用療法の使用経験．第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

6. 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験．第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

7 . 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH診断における肝硬度測定の有用性 ARFIによる検討．第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

8 . 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化 ARFIによる検討 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

9 . 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C型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後の発癌

についての検討. 第17回日本肝臓学会大会
ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

10. 児玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：BおよびC型肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査. 第40回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜2013.12.6

11. 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：NAFLDにおけるPNPLA3のSNPとARFIによるVs値との関係. 第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐阜2013.12.6

12. 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・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：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験. 第99回日本消化器病学会総会 ポスターセッション 鹿児島2013.3.21-23

13. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型肝炎治療困難例に対する瀉血、IFN療法、脾摘/PSE後のPEG-IFN療法の検討. 第99回日本消化器病学会総会 ワークショップ 鹿児島 2013.3.21-23

14. 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.

15. 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

16. 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

17. 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 α 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

18. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型肝炎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

19. 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

20. 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

21. 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

22. 嶋崎宏明・橋本千樹・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・有馬裕子・刑部恵介・市野直浩・西川徹・青山和佳奈・吉岡健太郎：NAFLDにおけるAcoustic Radiation Force Impulse(ARFI)の有用性の検討 第97回日本消化器病学会総会・ミニシンポジウム 2011.5.13~15 東京

23. 川部直人・橋本千樹・西川徹・刑部恵介・市野直浩・嶋崎宏明・中野卓二・原田雅生・吉岡健太郎：Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI)による非侵襲的肝線維化評価と肝発癌予測 JSUM2011日本超音波医学会第84回学術集会・特別演題企画 2011.5.27~29 東京

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・杉山博子・青山和佳奈：肝臓におけるVirtual Touch Tissue Quantificationのせん断波計測の検討 JSUM2011日本超音波医学会第84回学術集会・一般口演 2011.5.27~29 東京

25. 村尾道人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対する治療効果とIL28B・ITPA遺伝子多型が及ぼす影響 第47回日本肝臓学会総会・ポスターセッション 2011.6.2~3 東京

26. 新田佳史・橋本千樹・川部直人・原田雅生・村尾道人・中野卓二・有馬裕子・嶋崎宏明・吉岡健太郎：自己免疫性肝炎における肝硬度測定 第47回日本肝臓学会総会・ポスターセッション 2011.6.2~3 東京

27. 川部直人・橋本千樹・西川徹・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：肝がん検診におけるARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)導入の有用性 第53回日本消化器病学会大会 (JDDW2011) 2011.10.20~23 福岡

28. 村尾道人・有馬裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対するISDR・コア領域の変異・IL28B遺伝子多型と治療効果について 第15回日本肝臓学会大会 (JDDW2011) 2011.10.20~23 福岡

29. Murao M, Yoshioka K, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ichino N, Osakabe K. IL28B SNP, ITPA SNP and mutation of core region and interferon sensitivity determining region of HCV: their effects on the response to PEG-IFN/RBV therapy in patients with chronic HCV genotype 1 infection. The 62nd Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases 2011.11.4-8 San Francisco.

30. Yoshioka K, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ichino N, Osakabe K. Acoustic radiation force impulse elastography for evaluation of fibrosis stage and prediction of hepatocellular carcinoma in chronic HCV infection. The 62nd Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases 2011.11.4-8 San Francisco.

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。

肝炎ウイルス陽性者の追跡調査システム構築に向けて

- 豊橋市保健所での健診におけるウイルス陽性者の動向からの考察 -

研究分担者 石上 雅敏 名古屋大学医学部消化器内科 講師

研究要旨 本研究では愛知県豊橋市保健所の協力の下、肝炎ウイルス陽性判明者におけるその後の受診行動の有無、治療の実情についてのアンケート調査、およびそのアンケート調査がその後未受診の陽性者の受診勧奨に寄与したか、の2点について検討した。平成24年度には平成19-23年度の5年間にウイルス陽性が判明した59名を対象としたアンケートを行い、回収率は52.5%、また平成25年度は前年度のアンケートが受診勧奨に寄与したかを主眼とし、前年度アンケート送付者59名のうち転出3名、死亡3名を除く53名と、平成24年度に新たに陽性が判明した8名を対象に調査を行い、その回収率は再調査例で41.5%、新規例で25.0%であった。本検討で浮き彫りとなった問題点としては、(1)若年層(50歳未満)、および男性での回答率が低く、また未受診と回答した方の多くが「今後も受診の必要なし」と考えていることがわかり、これらの層に対するより能動的な啓蒙活動が必要であること、(2)前年度アンケートに回答されている方はアンケート受領時には病院受診をすでにされている方が多数を占め、肝炎ウイルス陽性という事実に対する認識にかなり個人差があることが推測されたこと、(3)受診医療機関別では非専門医で治療導入の機会が少ない可能性、また一度受診しても通院をやめているケースが多く見受けられ、きちんと肝臓専門医への受診に適切に誘導することが重要と考えられた。

A. 研究目的

慢性ウイルス性肝炎においては最近の治療の急速な進歩により多くの患者が良好なコントロールが得られるようになった一方で、B型、C型肝炎ともに我が国で推定されているウイルス陽性者に比して実際に治療を受けている患者が少なく、今後の肝炎対策推進において大きな問題と考えられる。

現在国の施策として、健康増進事業による節目健診と、特定感染症事業による保健所等における高リスク行動群に対する肝炎ウイルス検査が行われている。

上記をふまえて本研究では愛知県豊橋市保健所の協力の下、実際にすでに病院受診をされている方ではなく、潜在性の感染者となる危険性のある健診にて陽性と判明した方を対象にアンケート調査を行い、判明後の受診行動、アンケート調査が未受診者に対する受診勧奨に寄与したか、という2点を主眼に検討を行った。

B. 研究方法

平成24年度においては平成19年度から23年

度に健診にて肝炎ウイルス検査陽性と判明した59

名を対象に医療機関受診の有無、肝臓専門医か否か、また治療、および通院状況についてのアンケート調査、平成25年度は上記59名のうち、転出3名、死亡3名を除く53名に対し前年度アンケート受領後の受診行動についての意識調査、および平成24年度に新たに肝炎ウイルス検査陽性と判明した8名に対し昨年度と同様のアンケート調査を行った。

(倫理面の配慮)

送付する陽性者の個人情報については豊橋市保健所により厳重に管理されている。アンケートについては無記名とし、解析に用いるデータとして個人名が特定できないよう配慮した。アンケートの返送をもって本研究への同意とみなした。

C. 研究結果

平成24年度アンケート調査においては回収率は31/59(52.5%)、平成25年度では新規症例では2/8(25%)の回収率、再調査症例では22/53(41.5%)の回収率であった。平成25年度分の回収率が低率であった原因として性差を検討すると男性で7/25(28%)、女性で17/36(47.2%)であったが、女性をさらに年齢別に分けると50歳未満では3/12(25.0%)、50歳以上では13/19(68.4%)の回収率であった。

平成24年度調査においては、すでに病院受診されていた方が26/31(83.9%)、平成25年度再調査例においては、前回アンケート受領時にすでに病院受診していた方が16/22(72.7%)、特に前回アンケートに対し「回答された」とした方にすでに病院受診されていた方が多かった(8/9:88.9%)と比較的高率であった。平成25年度調査では未受診の症例が新規症例で2/8(25.0%)、再調査症例で5/22(22.7%)の計7例認められた。うち4例(57.1%)は「受診の予定なし」という回答であった。

平成25年度に「すでに受診」と答えた16例の受診医療機関を検討すると、肝臓専門医が9/16(56.3%)、非専門医が2/16(12.5%)、不明が5/16(31.3%)であったが、IFNを含めた治療導入は肝臓専門医で4/9(44.4%)だったのに対し、非専門医では2例とも導入されていなかった。

1例「アンケート受領後病院受診」と答えた70代女性はその後肝硬変と診断され経過観察することとなり、医療機関への適切な受診につなげることができた。

D. 考察

本研究では、実際にすでに病院受診している方ではなく、放置すれば潜在性の感染者となる可能性のある、健診にて肝炎ウイルス陽性を指摘された方がその結果を見てどのような受診行動を行ったかの現況把握と、またその調査のために行ったアンケート調査が未受診の方に対する受診勧奨につながったかの2

点を主眼に検討を行った。

今回の研究にて判明したことを列挙してみると 若年層、男性例での関心の低さ? : 今回の検討では男性、および50歳未満の女性例での回答率の低さが目立った。これらの層は男女ともいわゆる「働き盛り」の層であり、なかなか病院受診、およびアンケート回答等への十分な時間的余裕がないのではないかと推測された。陽性者間の意識の温度差:今回アンケートの回答を得たケースのうち、平成24年度調査で83.9%、平成25年度調査でも72.7%とすでに病院受診をしていた「意識の高い」方が回答していたと考えられ、「意識の低い」方での調査の限界が考えられた。未だに多く見られる放置例:平成25年度調査において未受診例7例のうち4例は「受診の必要なし」と考えていることがわかり、これらのケースに対する何らかの働きかけを強化する必要があると考えられた。専門医の有無による差:平成24年度調査では経過観察中断が非専門医で多いこと、また、平成25年度では治療導入が非専門医で少なくなっている可能性が示された。「一度は肝臓専門医受診」を促す方策が重要であると考えられた。

E. 結論

今回の肝炎ウイルス検査陽性者に対するアンケート調査においては、受診勧奨に結びついたケースも見られたが、受診の重要性に対する意識の違い、特に若年層、および男性例等、比較的時間に余裕のないケースについては地域、職域保健師等との連携を強化し、適切な医療提供、フォローアップシステムの確立が必要であると考えられた。また、未受診例において受診の重要性の認識が希薄であるケースが目立ち、また受診例でも肝臓専門医の有無で治療導入の割合の違いがあることが明らかとなり、より能動的に「一度は肝臓専門医受診」の必要性を訴える方策が必要であ

ると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res* 2013;43:580-588
- 2) Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, 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* 2013;85:228-234
- 3) 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 with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol* 2012;84:438-444
- 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* 2012;27:1112-1116

2. 学会発表

- 1) 石上 雅敏 片野 義明、後藤 秀実 慢性B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアにおける血清HBVマーカーの意義 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 2) 石上 雅敏、片野 義明、後藤 秀実 慢性B型肝炎各病期における臨床パラメーターの特徴 第49回日本肝臓学会総会、ポスター、東京、2013
- 3) Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Goto H Real-Time Tissue Elastography for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C and Correlation With Response to Pegylated-Interferon-Alpha 2B and Ribavirin Combination Therapy. *Digestive Disease Week 2013, Orlando, USA, 2013*
- 4) Honda T, Katano Y, Nakano S, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H Effect of Combination Therapy Peginterferon Alfa-2B and Ribavirin on Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels *Digestive Disease Week 2013, Orlando, USA, 2013*
- 5) 片野 義明、石上 雅敏、後藤 秀実 PEGIFN /Ribavirin/Telaprevir 3剤併用療法の治療効果 第17回肝臓学会大会、シンポジウム、東京、2013
- 6) 林 和彦、片野 義明、後藤 秀実、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、山田 恵一、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、石上 雅敏 ペグインターフェロン 2b+リバビリン+テラプレビル療法とC型慢性肝炎のNS3領域変異についての検討 第49回日本肝臓学会総会、ワークショップ、東京、2013

- 7) 林 和彦、片野 義明、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、山田 恵一、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、石上 雅敏、石川 哲也、中野 功、後藤 秀実 ベトナムのB型急性肝炎とB型慢性肝炎におけるHBV subgenotype1についての検討 第17回日本肝臓学会大会、ポスター、東京、2013
- 8) 荒川 恭宏、今井 則博、阿知波 宏一、山田 恵一、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、片野 義明、後藤 秀実 B型肝炎に対するエンテカビル治療と肝発癌効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、東京、2013
- 9) 山田 恵一、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、林 和彦、石上 雅敏、片野 義明、後藤 秀実 HCV genotype 3aにおけるcore、ISDR変異、IL28BとIFN治療効果についての検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 10) 片野 義明、石上 雅敏、後藤 秀実 PEGIFN /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 11) 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、一般口演、金沢、2012
- 12) 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、一般口演、金沢、2012

13) 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 第48回日本肝臓学会総会、ワークショップ、金沢、2012

14) 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

15) 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、神戸、2012

G. 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

愛知県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡システム構築に関する研究

研究分担者 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

研究要旨 愛知県全域にわたる肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現しておらず、肝炎ウイルス陽性者の情報は各自治体が管理している。愛知県下にある4大学（名古屋大学、名古屋市立大学、藤田保健衛生大学、愛知医科大学）および愛知県健康福祉部健康担当局と協議し、検診の現状および展望について検討した。その後、愛知県東海市をモデル地区に選別し、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとする後ろ向き調査を行った。平成20年から23年度までの検診結果から、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、内容を検討した。肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入を目指すためには、肝臓専門機関への紹介 肝臓専門医の介入 未受診者の拾い上げ、が急務であるといえる。また、調査対象である自治体側からも医療相談できる窓口となり得るシステム構築の要望があった。一方、これまでの住民を対象とする検診のみではなく就労者が受ける職場健診の状況把握も必要で、検診センターにおける勧奨も重要であることが示唆された。

A. 研究目的

肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現していない。肝炎総合対策をより発展させるため、現在の肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとし、さらなるフォローアップ体制の構築が必要不可欠である。愛知県をモデル地区と定め、肝炎ウイルスキャリア検査陽性者の追跡システム構築を試みることを目的とした。

B. 研究方法

愛知県下にある4大学（名古屋大学、名古屋市立大学、藤田保健衛生大学、愛知医科大学）および愛知県健康福祉部健康担当局と協議し、検診の現状について調査した。さらに平成23年度の健康事業における肝炎ウイルス検診の状況から、検診合計者数、検診結果を自治体が郵送、あるいは個別勧奨通知の有無、などを基に、モデル自治体を選別した。今回われわれは、東海市（人口11万都市）を選別した。なお、後ろ向き調査は、愛知県下にある4大学（名古屋大学、名古屋市立大学、藤田保健衛生大学、愛知医科大学）が、同様のアンケート用紙を用いて各々が担当する各自治体に対して調査を遂行した。（倫理面の配慮）

本研究で行ったアンケート調査によって得られた

情報は全て匿名化し、集計解析のみ行った。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除した。

C. 研究結果

愛知県健康福祉部健康担当局と、検診受診時の同意書取得の可否、肝炎ウイルス陽性者の実数把握、二次医療機関への受診率、精密検査の結果収集、および個人情報を含めた膨大な情報量の管理と保存法など、について協議した。選ばれたモデル自治体における平成20年から23年度までの検診結果では、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13名が調査の対象となった。この13名に対し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

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。

また、今回のアンケート調査を通じて、自治体担当者から、「数多く存在する医療機関との調整に苦慮する場合に相談できる窓口が欲しい」との意見がでた。肝疾患診療専門医らが参画する追跡システムは、肝炎ウイルス検査陽性者を追跡するのみでなく、検診情報を管理している自治体現場の相談窓口としての機能を担い、検診現場から医療機関への情報伝達促進に一役担うことが期待される。

D. 考察

現時点において、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況ならびに医療機関受診率を推定する方法は無く、肝炎ウイルス陽性例の追跡調査を行うためには検診陽性者追跡システム体制の構築が必要である。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、肝臓専門機関への紹介 肝臓専門医の介入 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

- 46) Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, Shinkai N, Watanabe T, Poovorawan Y, Tanaka Y. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in Thai population. PLoS One. 2014;9(1):e86007.
- 47) Matsuura K, Watanabe T, and Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(2):241-9.
- 48) Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM, Mandour MF, Abdou MM, Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y. Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4. Liver Int. 2013 in press.
- 49) Watanabe T, Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Hamada-Tsutsumi S, Yoshida S, Tanaka Y. Hepatitis C Virus Genotype 2 May Not Be Detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, Version 1.0. J Clin Microbiol. 2013;51(12):4275-6.
- 50) Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S,

- Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a Newly Developed High-Sensitivity HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Patients with HBsAg Seroclearance. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(11):3484-91.
- 51) Wong DK, Watanabe T, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66920.
- 52) Arata S, Nozaki A, Takizawa K, Kondo M, Morimoto M, Numata K, Hayashi S, Watanabe T, Tanaka Y, Tanaka K. Hepatic failure in pregnancy successfully treated by online hemodiafiltration: Chronic hepatitis B virus infection without viral genome mutation. *Hepatol Res*, 2013;43(12):1356-60.
- 53) 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*, 2013; 20(4), e27-36.
- 54) Watanabe T, and Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulation systemic chemotherapy. *Hepatol Res*. 2013; 43(2):113-21.
- 55) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, and Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *GUT*. 2013; 62(9); 1340-6.
- 56) Kani S, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Yatsunami H, Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, and Mizokami M. Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay. *Microbiol Immunol*. 2012; 56(5): 318-23.
- 2.学会発表
- 53) 平嶋昇, 渡邊純正, 岩瀬弘明. 当院における急性B型肝炎の臨床経過. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日~7日. 岐阜.
- 54) 松波加代子, 渡邊純正, 飯尾悦子, 遠藤美生, 新海登, 藤原圭, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. 香港のオカルトB型肝炎患者における高感度HBsAg, HBcrAg測定の有用性. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日~7日. 岐阜.
- 55) 飯尾悦子, 松居剛志, 狩野吉康, 村上周子, 新海登, 渡邊純正, 城卓志, 田中靖人. 次世代シーケンサーを用いたB型肝炎ウイルスEntecavir耐性変異パターンの検討. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日~7日. 岐阜.
- 56) 田上靖, 前川久登, 井上貴子, 渡邊純正, 下田浩輝, 黒田高明, 中野利香, 笹平直樹, 田中靖人, 与芝真彰. コバスTaqMan HCV定量法偽陰性を示したGenotype2C型肝炎2症例の経験. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日~7日. 岐阜.
- 57) 戸塚雄一郎, 野崎昭人, 荒田慎寿, 羽尾義輝, 道端信貴, 石井寛裕, 近藤正晃, 福田浩之, 沼田和司, 田中克明, 渡邊純正, 田中靖人, 前田慎. 妊娠を契機に重症化し, on-line hemodiafiltrationにより救命し得たB型肝炎の1例. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日~7日. 岐阜.
- 58) 林佐奈衣, 村上周子, 飯島沙幸, 渡邊純正, 田中靖人. HBV Genotype Fにおける肝細胞癌特異的ウイルス変異の同定. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 平成25年11月10日~12日. 神戸.
- 59) 井上貴子, 渡邊純正, 都築祐二, 新海登, 可児里美, 脇本幸夫, 田中靖人. コバスTaqMan HCV定量法で偽陰性を呈したC型肝炎(genotype2)の2症例. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 平成25年10月31日~11月3日. 神戸.
- 60) 新海登, 飯尾悦子, 遠藤美生, 藤原圭, 松浦健太郎, 野尻俊輔, 渡邊純正, 城卓志, 田中靖人. 新規超高感度HBs抗原定量系の臨床的意義~アーキテクトHBsAg-QT陰性例への応用~. 第17回日本肝臓学会大会. 平成25年10月9日~10日. 東京.
- 61) 飯尾悦子, 渡邊純正, 遠藤美生, 松浦健太郎,

- 新海登, 藤原圭, 野尻俊輔, 田中靖人. パキスタン受刑者におけるC型肝炎ウイルスの分子疫学的研究. 第49回日本肝臓学会総会. 平成25年6月6日~7日. 東京.
- 62) 田中靖人, 新海登, **渡邊綱正**. 免疫複合体転移-化学発光酵素免疫測定法(ICT-CLEIA 法)による超高感度HBs抗原測定試薬の基礎的・臨床的性能評価. 第49回日本肝臓学会総会. 平成25年6月6~7日. 東京.
- 63) **Watanabe T**, Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Iio E, Matsunami K, Shinkai N, Yoshida M, Tanaka Y. Hepatitis C Virus Genotype 2 may not be detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, version 1.0. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 64) Shinkai N, Iio E, **Watanabe T**, Matsuura K, Endo M, Fujiwara K, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a newly-developed high sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay "Lumipulse HBsAg-HQ" for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 65) Wong D, **Watanabe T**, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in the Chinese. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver. June 6-10, 2013. Singapore.
- 66) HIV合併例を含めたB型肝炎急性症例の検討. **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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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
- 71) 末梢血単核球を用いたC型肝炎患者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
- 72) 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
- 73) C型肝炎治療効果を修飾するインターフェロン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.
- 74) C型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 6 月 7 日 ~ 8 日 . 石川

岡山 口演

- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 当院における B 型慢性肝疾患の genotype 分布とその特徴. 飯尾悦子、松浦健太郎、日下部篤宣、新海登、宮木知克、渡邊純正、菅内文中、野尻俊輔、城卓志、溝上雅史、田中靖人. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 平成 23 年 12 月 9 日 ~ 10 日. 岡山 ワークショップ
- 79) HIV 合併例を含めた B 型急性肝炎症例の検討. 渡邊純正、杉浦互、田中靖人. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 平成 23 年 12 月 9 日 ~ 10 日. 岡山 ワークショップ
- 80) IL28B および ITPA SNPs 解析によるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果予測. 可児里美, 柏木有美, 松浦健太郎, 新海登, 菅内文中, 渡邊純正, 脇本幸夫, 田中靖人. 日本臨床検査医学会学術集会. 平成 23 年 11 月 17 日 ~ 20 日.

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

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23-25年度 研究分担報告書

肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査に関する研究
「検診における肝炎ウイルス陽性者の受診行動の追跡調査：
住民検診と職域検診の比較」

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：伊藤 清顕 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と同じ豊田市に所在するS社工業名古屋工場の協力を得て、住民検診と職域検診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肝炎ウイルス陽性者の現状を比較検証した。住民検診は平成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。一方、職域検診は平成15年から24年度のS社名古屋工場における肝炎ウイルス検診受診者1,620名のうちHBs抗原陽性者(B型)26名(1.60%)、HCV抗体陽性者(C型)10名(0.62%)の計36名を対象に社内郵便を利用してアンケートを送付し回答を回収した。肝炎ウイルス陽性者はB型においては住民検診、職域検診ともに60代をピークに分布していたが、職域検診においては20代、30代といった若年者にも陽性者が見られた。C型では住民検診で陽性者が70代をピークに分布し80代でもかなりの陽性者が認められ、職域検診では60代をピークに分布していた。アンケートを送付できた者の回答回収率は住民検診で50%、職域検診で65%と職域検診で高率であったが、職域検診では定年退職等でアンケートを送付できなかった者があり、特にC型で80%が既に退職していた。検診後の医療機関受診率は、住民検診でB型64.3%、C型86.8%であり、職域検診でB型72.7%、C型100%と職域検診で高率であった。未受診者の理由は住民検診では必要がないと思ったが最も多く、職域検診では機会がないが最も多かった。受診医療機関は住民検診においてはかかりつけ医が57%であったが、職域検診では会社の診療所が60%、かかりつけ医が20%で併せて80%に達した。肝臓専門医の診察を受けているものは、住民検診が45%であるのに対し、職域検診では80%に及んだ。定期的な通院を中断してしまった者は住民検診で30%、職域検診で40%であるが、中断した理由が住民検診で全員が医師に不要と言われたと答えているが、職域検診では全員が仕事の時間等で都合が付かず自己中断したと答えている。

A. 研究目的

我々は平成24年度に豊田市の協力の下に、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受診勧奨後の受診状況、治療内容を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。平成25年度は同じ豊田市内にある企業の職域検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートに

よる追跡調査で肝炎ウイルス陽性者の現状を検証した。

（倫理面の配慮）

本研究は、愛知県豊田市および同市に所在するS社名古屋工場の協力のもと、豊田市およびS社名古屋工場の事務部にアンケートの配布および回収を全て委託し、分担研究者を含めた他者には個人情報を確認できないようにした。また、学会発表時には豊田市およびS社の

希望により自治体名ならびに会社名は匿名化する。

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。一方、S社名古屋工場においては平成15年から24年度の肝炎ウイルス検診受診者1,620名のうちHBs抗原陽性者(B型)26名(1.60%), HCV抗体陽性者(C型)10名(0.62%)の計36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。しかし、36名のうち16名(B型、C型ともに8名)が既に定年等で退職しており、ウイルス陽性者の手元に送付できたのは20名(B型18名、C型2名)であった。

C. 研究結果

肝炎ウイルス陽性者はB型においては住民検診、職域検診ともに60代をピークに分布していたが、職域検診においては20代、30代といった若年者にも陽性者が見られた。C型では住民検診で陽性者が70代をピークに分布し80代でもかなりの陽性者が認められ、職域検診では60代をピークに分布していた。アンケートを送付できた者の回答回収率は住民検診で50%、職域検診で65%と職域検診で高率であったが、職域検診では定年退職等でアンケートを送付できなかった者があり、特にC型で80%が既に退職していた。検診後の医療機関受診率は、住民検診でB型64.3%、C型86.8%であり、職域検診でB型72.7%、C型100%と職域検診で高率であった。未受診者の理由は住民検診では必要がないと思ったが最も多く、職域検診では機会がないが最も多かった。受診医療機関は住民検診においてはかかりつけ医が57%であったが、職域検診では会社の診療所が60%、か

かりつけ医が20%で併せて80%に達した。肝臓専門医の診察を受けているものは、住民検診が45%であるのに対し、職域検診では80%に及んだ。定期的な通院を中断してしまった者は住民検診で30%、職域検診で40%であるが、中断した理由が住民検診で全員が医師に不要と言われたと答えているが、職域検診では全員が仕事の時間等で都合が付かず自己中断したと答えている。IFN治療歴に関しては住民検診において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。一方、職域検診では全体のIFN治療歴は20%であったが、IFN未治療理由は医師に不要と言われたが62.5%と最多であり、医師からの説明がなかった、副作用が心配だった、時間がなかったが各々12.5%であった。

D. 考察

本研究における豊田市の住民検診を対象としたアンケート調査の回収率は50%であったのに対してS社名古屋工場の現役職員の回答回収率は65%であり、職域検診での回答回収率がかなり良好であった。これは会社組織という閉鎖的な社会で社員のアンケートに対する義務意識が高いことに起因するものと考えられる。しかしながら、逆に会社組織という特異的な集団であったために定年退職等で既に会社に在籍しておらず、アンケート調査を行うことができなかった肝炎ウイルス陽性者が、16名もいたことは注目すべき事実であると考えられる。全国的にC型肝炎感染者が高齢化していることの反映であると思われるが、C型陽性者10名のうち8名が既に定年等で退職してしまっており、追跡調査を行うことができなかった。

検診後に医療機関を受診した者が住民検診

ではB型64.3%、C型86.8%であったのに対して、職域検診ではB型72.7%、C型100%とかなり高率であった。これはS社名古屋工場に職員の診療所が併設されており、一般地域住民に比べて検診後の受診行動を起こしやすい条件を備えているためと考えられる。実際に検診後の受診医療機関として60%の者が会社の診療所を受診したと答えている。さらに受診しなかった者の理由としては、住民検診では必要ないと思ったが最多であったが、職域検診では機会がなかったとするものが67%で必要ないと思ったという者が33%であった。これは、一般住民においては肝炎ウイルス陽性に対する認識の低さを反映し、職域検診においては働き盛りの年齢層を対象としているために時間的な制約が大きく医療機関を受診できないと推測される。

また受診医療機関は住民検診においてはかかりつけ医が57%であったが、職域検診では会社の診療所が60%、かかりつけ医が20%で併せて80%に達しており、身近に会社診療所を有する職域検診の方が、肝炎ウイルス陽性者の受診アクセスの利便性が反映されているものと思われる。しかしウイルス性肝炎陽性者のデータは個人情報保護の観点から会社の診療所では確認することができず、何らかの改善策を講じる必要があると思われる。

定期的な通院を中断してしまった者は住民検診で30%、職域検診で40%であるが、中断した理由が住民検診で全員が医師に不要と言われたと答えているが、職域検診では全員が仕事の時間等で都合が付かず自己中断したと答えている。定期通院に関しては、一般住民と職域検診を受ける労働者では全く異なった事情があり、各々の事情に合わせた対策を講じる必要があると考えられる。

IFN治療歴に関しては、住民検診によるウイルス陽性者に比べて職域検診によるウイルス陽性の方が約2倍IFN治療を受けているが、

IFN治療を受けなかった理由が各々の検診において多彩であり、今回の検討で2つの検診における明らかな相違は見いだすことができなかった。

住民検診は任意であり、受診するか否かは個々の住民の判断によるが、職域検診は労働者の半ば義務であり受診率はほぼ100%である。しかしS社では雇用形態によって肝炎ウイルスの検査頻度に違いがある。非正規雇用者は半年おきに契約更新のために肝炎ウイルス検査も半年おきという高頻度で行われているが、正規雇用者は35歳時、45歳時、55歳時のみの検査であり、検査頻度に関しても再考する必要があると思われた。

E.

F. E. 結論

住民検診と職域検診における肝炎ウイルス陽性者は、検診後の受診行動に差があることが明らかになった。C型陽性者の高齢化にしたがって職域検診におけるC型陽性者が定年退職してしまっているという問題点が浮き彫りになった。また個人情報保護の観点から会社の診療所が検診での肝炎ウイルス陽性者を知ることができず、会社診療所に通院中であるにもかかわらず肝炎ウイルス陽性者としての診療を受けられずにいた。住民検診、職域検診における肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨は各々の検診が持つ背景に合わせた対策が必要であると考えられる。

G. F. 健康危険情報

本研究において、健康危険情報は特にない。

H. G. 研究発表

1. 1. 論文発表
なし

2. 2. 学会発表

- 1) 金森寛幸、中尾春壽、佐藤 顕、米田政志：当院における B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療の問題点 薬剤耐性遺伝子変異 . 第 115 回日本消化器病学会支部例会
- 2) 中尾春壽、山本高也、金森寛幸、大橋知彦、中出幸臣、佐藤 顕、伊藤清顕、米田政志：肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 . 現状と課題 . 第 49 回日本肝臓学会総会

3)

I. 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

潜在性肝炎の解析に関する研究

研究分担者 飯島 尋子（兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長）

研究要旨

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。血中HBV-DNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHBV-DNAを検出した。血中HCV-RNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHCV-RNAを検出した。肝組織中に残存するHCV-RNAは炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。

A.研究目的

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。

B.研究方法

HBV潜在性肝炎患者の肝組織からの

HBV-DNA検出

HCV潜在性肝炎患者の肝組織からの

HCV-RNA検出

（倫理面への配慮）

本研究はいずれも非侵襲的な検討であり、実際の臨床に沿って行われるものであるが、倫理面については当院の倫理委員会（倫ヒ第92号）においても了承済みである。

C.研究結果

血中HBV-DNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHBV-DNAを検出した。HBsAg escape mutantと考えられる1例で、肝組織中HBV-DNAは陰性で測定感度にも問題が残る。血中HCV-RNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHCV-RNAを検出した。

D.考察

肝組織中に残存するHCV-RNAは炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。HBV-DNAの測定感度についても検討の余地がある。

E.結論

血中HBV陰性でHBV潜在性肝炎患者の肝組織内にHBVDNAが検出される。血中HCV陰性症例でどの程度発癌に関与するかを今後検討する必要がある。

F.研究発表

1.論文発表

1. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 ; 20 : 234-42

2. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Saito H, Ebinuma H, Lupsor M, Badea R, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Marinelli S, D'Onofrio M, Gallotti A, Salzl P, Popescu A, Danila M. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013 : S1590-8658(13)00061-3. [Epub ahead of print]
3. Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of Highly Sensitive Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment. *Dig Dis Sci.* 2013 ; 58 : 2406-12
4. Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Kunihiro H, You K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. *Ann Hepatol.* 2013 ; 12 : 471-8
5. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2013 ; [Epub ahead of print]
6. 飯島尋子, 井倉技, 中山晴夫, 小林正宏, 熊田博光, 井廻道夫. 血清アルブミン濃度が軽度～中等度に低下した肝硬変患者のQOLに及ぼすリーバクトR配合顆粒の影響. *Medicine and Drug Journal.* 2013 ; 49 : 127-39
7. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep 18. pii: S1542-3565. [Epub ahead of print]
8. Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]
9. Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoishi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carci

10. noma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors. Dig Dis. 2013 ; 31 : 472-9

2.学会発表

1. Aoki T, Iijima H, Yoshida M, Takashima T, Aizawa N, Yoh K, Hashimoto K, Nakano C, Ikeda N, Tanaka H, Saito M, Enomoto H, Nishiguchi S. Analysis of risk factors for aiming at early detection of hepatocellular carcinoma. The 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2012) 2013.11 Washington
2. 青木智子, 飯島尋子, 西口修平 . アルコールが肝発癌に与える影響 . 第 99 回日本消化器病学会総会 2013 .3 鹿児島
3. 青木智子, 西口修平, 飯島尋子 . Shear wave による肝線維化診断と発癌予測 . (シンポジウム) 日本超音波医学会第 86 回学術集会 (JSUM2012) 2013.5 大阪

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
- 3.その他

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、このような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。分担研究者の病院における「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について調べ、現状を確認した。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、肝臓組織内にウイルス遺伝子が潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。

研究協力者：市野瀬志津子（東京医科歯科大・機器分析センター）

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、このような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、組織学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。

B. 研究方法

（1）潜在的肝炎ウイルス感染の症例数の把握

分担研究者の所属する各拠点病院における「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について、HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者に分けて、症例数を調べた。

（2）「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わけて、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。

（3）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臓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。

（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各大学医学部倫理審査委員会で審査承認を得ることになっている。

C. 研究結果

（1）潜在的肝炎ウイルス感染の症例数の把握

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。

（2）「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、PoI 領域について、定性 PCR を行ったところ 4 症例中 2 症例にてウイルス遺伝子を検出した。

(3) HCVRNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察

まず 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、細胞質の空胞化、核膜の不整・核膜孔の増加、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、グリコーゲン顆粒の増加、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加、等の所見が認められた。

上記の HCV 感染肝細胞で見られた所見に注目し、HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加等の所見が観察され、これらの所見は NASH 患者ではあまり見られなかった。これらの所見のうち、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像は NASH に比べて著明に増加していた。HCVRNA 陽性肝炎患者では脂肪滴の増加も観察されたが、これは NASH 患者でも同様の所見が見られた。

さらに上記の HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察で見られた所見に注目して、HCVRNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加が認められた。

D. 考察

HCV持続キャリアの血中HCVRNAの自然治癒率は14% (Hattori, 2003)、19.4% (Kondili, 2002)という報告があるが、このような自然治癒例や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、このような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HCVRNA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。分担研究者の病院を対象に、HCV自然治癒例、IFN著効例、occult HBV肝炎患者等について現状を確認し、多くの症例が存在する可能性が示された。

「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。

「血中HCV遺伝子陰性・肝障害持続例」について、肝臓組織の電顕観察では、細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加の所見が見られた。「脂肪滴周囲に強いシグナル」はウイルス粒子産生の場合と考えられており、「ミトコンドリアのクリステ構造の破壊」は、HCVによるミトコンドリア障害を示しているものと考えられた。

「膜小胞の集積像」ではPV, SARS CoV, MHV, EAVでも複製の場合とされているdouble membrane vesicles (DMVs)と思われた。

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、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。定期的なフォローアップが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T, Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP, Biochem Biophys Res Commun. 2014;443:808-13.
- 2) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- type I receptor.

- Sci Rep. 2013;22:3243.
- 3) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;440:515-20.
 - 4) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. *J Gen Virol*. 2014;95:60-65.
 - 5) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem*. 2013;288:31715-27.
 - 6) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003589.
 - 7) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One*. 2013;18;8(7):e68992.
 - 8) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology*. 2013;145:447-55.
 - 9) 相崎英樹, HCV感染と代謝異常 (脂質・エネルギー)、*医学のあゆみ*、医歯薬出版株式会社、東京、2013;245:666-667.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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* in press.
 - 19) 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*、in press.
 - 20) Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatic

tis C virus. J Gen.Virol. 2011;92:2082-7.

- 21) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. Biochem Biophys Res Commun. 2011;407:135-40.
- 22) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. Virology. 2011;410:38-47.
- 23) 相崎英樹、脇田隆字、HCV感染における脂質代謝の変化とメタボロミクス解析、肝胆膵、東京、2011:948-953.
- 24) 相崎英樹、鈴木哲朗、脇田隆字、HCV生活環における脂質の役割、日本臨床、日本臨床社、大阪、2011: 59-63.
- 25) 鈴木哲朗、原弘道、相崎英樹、鈴木亮介、政木隆博、C型肝炎ウイルスの複製と粒子形成、日本ウイルス学会、雑誌ウイルス、東京、2011、60,87-92.

2.学会発表

- 1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusuhara H, Wakita T: Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-overexpressing cell line. 2013 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23, Shanghai, China.
- 2) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T. A Retinoid Derivative Inhibits Hepatitis B Virus Entry Mediated by NTCP. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 3) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Kitamura K, Muramatsu M, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cyt-

idine deaminase AID. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, 2013.10.20-23. Shanghai, China.

- 4) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection: Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 5) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Identification of a natural product inhibiting the transcriptional activity of liver X receptor and reducing the production of infectious HCV, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 6) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Analysis of bioactivity of fungal-derived natural products based on a virus infection system, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, 2013.10.28-29.
- 7) Suzuki R, Konishi E, Ishikawa T, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with a DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. Keystone Symposia, Positive Strand RNA Viruses, Boston, U.S.A. 2013.4.28-5.3
- 8) Aizaki H, Dynamic metabolomics change in HCV-infected cells, The 2013 Italy-Japan Liver Workshop "Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links", Italy 2013.10.20-21.
- 9) Aizaki H, Watanabe N, Aoyagi H, Hmwe SS, Watashi K, Suzuki R, Kojima S, Matsuura T, Wake K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related mol-

ecules, International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Osaka, 2013.9.23-25.

10) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Yaguchi S, Matsumoto M, Shirouzu M, Yokoyama S, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Kojima S. HCV NS3 protease plus TNF- promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- type I receptor, 第20回肝細胞研究会, Osaka, 2013.9.26-27.

11) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro, The 12th Awaji international forum on infection and immunity, 2013.9.10-13.

12) Nagamori S, Aizaki H, Matsumoto Y, Isozumi N, Wiriyasermkul P, Matsuura T, Kanai Y, Comprehensive and comparative proteomics reveals alterations of metabolomics between monolayer and three-dimensional cell cultures. 12th Human Proteome Organization World Congress 2013. 9.14-18. Yokohama.

13) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Regulation of Hepatitis C virus (HCV) release by phospholipase A2 and autophagy - Antiviral Activity of Glycyrrhizin against HCV, 日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

14) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字。プラスミドトランスフェクションによるトランスパッキング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立。日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

15) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆字、鈴木哲朗。細胞内発現抗体(イントラボディ)によるC型肝炎ウイルスの増殖抑制。日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

16) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智

彦、脇田隆字。日本脳炎ウイルスレプリコンを用いたトランスパッキング型1回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発。日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

17) 青柳東代, 相崎英樹, 藤本陽, 松本喜弘, 松田麻未, Su Su Hmwe, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 市野瀬志津子, 松浦知和, 鈴木哲朗, 和氣健二郎, 宮村達男, 脇田隆字. Phospholipase A2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御 -グリチルリチンによる抗HCV作用-, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

18) 藤本陽, 相崎英樹, 松田麻未, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 宮村達男, 脇田隆字, C型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化とHepatic Lipase発現制御, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

19) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋 翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉 丈、脇田隆字, C型肝炎ウイルス分泌過程はphospholipase Dが関わる膜輸送により制御される, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

20) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、脇田隆字、B型肝炎ウイルス侵入阻害剤の同定およびそのNTCPを介した感染阻害機構の解明、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

21) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Hassan Aly、鈴木亮介、相崎英樹、小祝 修、楠原洋之、脇田隆字: ヒトNTCP安定発現細胞株におけるB型肝炎ウイルス侵入機構の解析。日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

22) 渡邊則幸, 伊達朋子, 相崎英樹, 脇田隆字: エンベロープペプチドを用いたHCV感染に重要なアミノ酸領域の探索, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

23) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字, C型肝炎ウイルスNS5A結合タンパク質ELAVL1のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

24) 渡士幸一、Guoxin Liang、岩本将士、丸澤宏之、喜多村晃一、村松正道、鈴木亮介、

- 相崎英樹、脇田隆字、IL-1/TNF α によるシチジンデアミナーゼAID誘導を介したB型肝炎ウイルス感染排除機構、日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 25) 中嶋翔、渡土幸一、紙透伸治、竹本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字、Liver X Receptor 転写活性および感染性C型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然有機化合物の同定、第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 26) 井戸田一朗、加藤康幸、青柳東代、相崎英樹、脇田隆字、当院で経験した、HIV陽性者における急性C型肝炎の集団発生について、第27回日本エイズ学会、2013年11月20-22日、熊本。
- 27) 相崎英樹、オートファジイにかかる治療戦略2014、2014年2月15日、東京。
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.

- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Aizaki H, Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV production. The 1st International Symposium on Latent TGF- Activation Reaction・RIKEN Symposium, Hyogo, 2012.
- 44) 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.
- 45) 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- 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.

G. 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