

201333002B

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

総合研究報告書

研究代表者 相崎 英樹

平成26（2014）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

# 慢性ウイルス性肝疾患患者の 情報収集の在り方等に関する研究

平成23～25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相崎 英樹

平成26（2014）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

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

## II. 分担研究報告

1. 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点・・・ 4 1  
正木 尚彦
2. 肝臓のデータ収集の実例～日本肝臓研究会原発性肝臓追跡調査報告から  
～・・・ 4 5  
工藤 正俊
3. 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究・・・ 4 7  
菊池 嘉
4. 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・・・ 5 0  
坂本 穰
5. 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・・・ 6 4  
島上 哲朗
6. 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・・・ 6 9  
吉岡 健太郎
7. 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－・・・ 8 6  
石上 雅敏
8. 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  
・・・ 9 0  
渡邊 綱正

9. 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」	96
米田 政志	
10. 潜在性肝炎の解析に関する研究	100
飯島 尋子	
11. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析	103
相崎 英樹	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	113

# I . 総括研究報告

## 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

研究代表者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長

### 研究要旨

肝炎ウイルス検査陽性者のアンケート調査から、肝炎ウイルス検査により見いだされた陽性者のフォローアップが予後向上に重要であると考えられた。平成23年度からモデル地区を設定して、「肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステム」を構築し、肝炎ウイルス検査陽性者の現状把握および治療勧奨を行ってきた。受診勧奨開始後1年目の調査ではその有効性がある程度示された。さらに、個別に識別できるシステムにしたモデル地区では、それぞれの陽性者の現状に即した形で受診勧奨が可能になった。本システムをより多くの自治体が導入しやすいように「肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業の導入マニュアル」を策定した。個人情報保護と自治体の人的・予算的負担の問題を解決した本システムは幅広い自治体で受け入れ可能と期待できる。本マニュアルは主として自治体や保健所での利用を想定して作成しているが、職域検診などでの肝炎ウイルス検査陽性者においても利用可能である。

### 分担研究者

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

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）

工藤正俊（近畿大学医学部消化器内科・教授）

渡邊綱正（公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科・講師）

菊池嘉（国立国際医療研究センターエイズ治療開発研究センター・部長）

石上雅敏（名古屋大学医学部附属病院消化器内科・講師）

吉岡健太郎（藤田保健衛生大学肝胆膵内科・教授）

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）

米田政志（愛知医科大学消化器内科・教授）

### A. 研究目的

島上哲朗（金沢大学附属病院光学医療診療部・助教）

初回供血者集団及び節目健診受診者の値を元に国勢調査人口を用いてHBV、HCVキャリア数を推計すると、それぞれ約90、80万人であり（田中ら、日本臨床2011）、これは自覚症状のないまま社会に潜在しているキャリア数に相当し、放置すれば肝硬変、肝がんに進行することから、肝炎対策は最優先の課題となっている。現

在、国が実施している肝炎総合対策は(1)医療費助成、(2)肝炎ウイルス検査促進、(3)診療・相談体制の整備など患者支援、(4)正しい知識普及、(5)研究推進、の5本柱で進められている。しかしながら、「肝炎ウイルス検査促進」に関しては、節目健診の対象者の約27%しか検査を受けていない(林、日本臨床2011)。さらに、「医療費助成」に関しては制度としては存在するものの、0.92%の方が検査陽性だったにもかかわらず専門医療機関受診はHBV58.7%、HCV76.2%と低値で、さらに受診したHCV陽性者のうち34.3%しかIFN治療を受けておらず、本人の意思だけでなく、医師の判断や説明が影響してものと考えられている。以上のように、肝炎対策のうち「肝炎ウイルス検査促進」、「医療費助成」は必ずしも十分に機能していないことがわかってきた。実際、A県では、平成24年度県内の約50自治体で約3万件の肝炎ウイルス検査が行われ、陽性者への告知は4割が自治体、残りは委託機関から行われ、その方法は3割が郵送によるものであり、さらに1年以上フォローアップしているのは1自治体のみであり、多くの肝炎ウイルス検査陽性者は一度告知を受けた後はフォローされていないなかった。

以上のように、「肝炎ウイルス検査促進」により見出された肝炎ウイルス検査陽性者を専門医療機関に勧奨する必要があることは明らかだが、自治体が保有する肝炎ウイルス検診陽性者リストは「個人情報」であるため、医療機関側からのアクセスは困難となっている。そこで、肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップシステムの構築は陽性者の予後のため大変重要と考えられる。本研究では肝炎ウイルスキャリアの情報収集の在り方を検討するために、HIV感染者や肝がん患者などの登録方法に関する情報、諸外国における肝炎ウイルスキャリア検診とそのフォローアップに関する情報を収集し検討する。さらに、自治体との連携、かかりつけ医・専門医療機関との連携を築き、

各地域における肝炎検診陽性者の情報収集における個人情報の取り扱い方について検討する。肝炎検診陽性者を医療機関で補足および追跡が可能なシステムを構築することにより、肝炎キャリアの予後向上に資することが期待できる。

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

## B. 研究方法

### 1. 情報収集の仕方の検討

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

#### 1) 肝癌のデータベース(工藤班員)

日本肝癌研究会で行っているデータ収集方法につき班員に紹介する。

#### 2) 肝炎に関する全国規模のデータベース(正木班員)

(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、①肝炎検診受検率アップの方策、②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、③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。

### 3) ウイルス性感染症の診療データ (菊池班員)

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

## 2. 肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査システム構築

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

### 1) 山梨県での診療ネットワークの構築 (坂本班員)

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、情報提供や肝炎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。

### 2) 石川県での検診フォローアップ (島上班員)

(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。

(2) 初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のうち、翌年度も調査票の返送があった返送群、調査票の返送のなかった脱落群の臨床、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。

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

#### (1) 岡崎市 (吉岡班員)

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。

#### (2) 豊橋市 (石上班員)

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。

#### (3) モデル地区および職域検診 (渡邊班員)

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結果、①肝臓専門機関の紹介②肝臓専門医の介入③未受診者の拾い上げ、等が追跡システム構築に欠かすことができない



と考えられた。また、検診情報を管理する自治体側からも専門的な医療相談が可能な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重要で、そのために周辺開業医（2名）と産業医（1名）が介する検討会を行った。

#### （４）職域検診（米田班員）

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。

### 3. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析

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に解析し、適切な追跡方法を決定したい。

#### （１）肝組織内のウイルスの遺伝子レベルの解析（飯島班員）

HBV潜在性肝炎患者の肝組織からのHBV-DNA検出、およびHCV潜在性肝炎患者の肝組織からのHCV-RNA検出を行った。

#### （２）肝組織内のウイルスの組織学的解析（相崎班員）

「潜在的肝炎ウイルス感染」といっても多様な病態が考えられるので、「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」に注目し、その組織内のウイルスの存在様式、電子顕微鏡での組織観察を行った。

#### （倫理面の配慮）

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

### C. 研究結果

#### 1. 情報収集の仕方の検討

##### 1) 肝臓のデータ収集（工藤班員）

日本肝臓学会として、(1) 第18回原発性肝臓追跡調査の発行、(2) 第19回原発性肝臓追跡調査、(3) 第20回原発性肝臓追跡調査、(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。

##### 2) 肝炎に関する全国規模のデータベース（正木班員）

(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型肝炎患者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。

(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。

(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。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。電子カルテ採用施設においてはオーダー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。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

自治体へ広げる動きすらない。今後、システム改良に取り組む必要がある。

### 3) ウイルス性感染症の診療データ (菊池班員)

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た。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した倫理審査を経て、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。

## 2. 肝炎検査陽性者の追跡調査システム構築

### 1) 山梨県での診療ネットワークの構築 (坂本班員)

これまで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事が明らかになった。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。

### 2) 石川県での追跡調査システム構築 (島上班員)

#### (1) 石川県肝炎診療連携の開始課程に関して

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。

#### (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。

### 3) 愛知県での追跡調査システム構築

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

#### (1) 岡崎市 (吉岡班員)

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はできないように工夫した。

## (2) 豊橋市（石上班員）

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、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、調査を行った。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。

## (3) モデル地区および職域検診（渡邊班員）

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。

## (4) 職域と住民検診の比較（米田班員）

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。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。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。

## 3. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析

### (1) 肝組織内のウイルスの遺伝子レベルの解析（飯島班員）

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。

### (2) 肝組織内のウイルスの組織学的解析（相崎班員）

HCV RNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察にて、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た。これらの所見のうち HCV RNA 陽性肝炎患者、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。HCV RNA 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。上記の HCV RNA 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、HCV RNA 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

HIV患者、肝癌患者、IFN治療者の情報について個人情報の管理法について調べ、肝炎ウイルス検査陽性者に応用可能な方法を見出した。

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スタートしており、そこで見出され問題点は、本研究班での追跡システムに大変参考になるものと考えられた。また、山梨県では今後実用化される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。「個別化医療」の方針は、肝炎陽性者の個別の現状を把握できるモデルシステムでは有効であるものと考えられた。

愛知県では肝炎ウイルス検査陽性者の追跡を管理する行政体制は各自治体(市レベル)に一任されており、検査陽性者の医療導入は満足いくものではない。今後、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入を目指すためには、①肝臓専門機関への紹介②肝臓専門医の介入③未受診者の拾い上げ、が急務であるといえる。さらに、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、個人情報を見ることはできないように工夫した。職域検診と住民検診の比較から、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もいたことは注目すべき事実であると考えられた。

血清ウイルス遺伝子陰性者でも肝機能異常が見られる症例では肝組織にウイルスが残存している症例が見出された。

#### 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。石川県、山梨県はこの分野で先駆的な試みを行っており、他の地域でも参考になるものの、他の地域でも導入するにはその地域の現状に合わせた方法が必要と考えられた。

愛知県岡崎市での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。今後、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入を目指すためには、①肝臓専門機関への紹介②肝臓専門医の介入③未受診者の拾い上げ、が急務であるといえた。

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。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 正木尚彦. 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.
- 5) Takayasu K, Ariei 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.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Takayasu K, Ariei 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.
- 9) 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.
- 10) Eguchi S, Kanematsu T, Aarii 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.
- 11) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, Kikuchi Y, Yanase M, Oka S. Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection. 2014 Jan 31; 9(1):e87596.
- 12) 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
- 13) 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.
- 14) Shindo H, Maekawa S, Komase K, Miura M, Sueki K, Komatsu K, Shindo K, Amemiya F, Nakayama T, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. IL28B(IFN- $\lambda$ 3) and IFN- $\alpha$  synergistically inhibit HCV replication. *J Viral hepatitis. J Virol Hepat*. 2013; 20(4): 281-289
- 15) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Sugauchi F, Sakamoto N, Yatsushashi 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
- 16) Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y,

- Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2012; 6: 386-396
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Komase K, Maekawa S, Miura M, Miura M, Sueki R, Kadokura M, Shindo H, Shido K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. The serum RANTES level influences the response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2012; 43: 865-875
- 23) 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 genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Plos One* 2011; 6(9): e24514
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi 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
- 29) 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
- 30) 坂本穰、榎本信幸、慢性肝炎・肝硬変（C型）、治療過程で一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
- 31) 坂本穰、榎本信幸、C型肝硬変における抗ウイルス療法、*Modern physician* 33 (4) 454-458、2013
- 32) 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



- 33) 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
- 34) 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
- 35) 坂本穰、榎本信幸、発癌リスクと治療藩反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、*消化器内科* 57 (3) 、379-384、2013
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の個別化治療—肝発がんの危険性とウイルス排除の可能性を考慮して—、*Medical Practuce* 29 (6) : 1048—1049、2012
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 坂本穰、榎本信幸、[C 型肝炎の治療 ①初回治療] について、*ガイドライン/ガイドランス 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
- 50) 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 これでおわかる! 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) Watanabe T, and Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulation systemic chemotherapy. *Hepatol Res*. 2013; 43(2):113-21.
- 66) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, and Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- $\alpha$  in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *GUT*. 2013; 62(9): 1340-6.
- 67) Kani S, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Yatsushashi 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.
- 68) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? *Journal of gastroenterology* 2013; 48(8): 996-997
- 69) 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
- 70) 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;
- 71) 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.
- 72) Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? *Hepatol Res* 2012;42(3):233-40.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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
- 80) 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
- 81) 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