

- 182) 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.
- 183) 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.
- 184) 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.
- 185) 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.
- 186) 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.
- 187) 相崎英樹、HCV粒子形成に関する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver Forum in Kyoto 第14回学術集会、京都、2012.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

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

## II. 分担研究報告

## 「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る。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。

（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

のような個人情報に含まれていない。

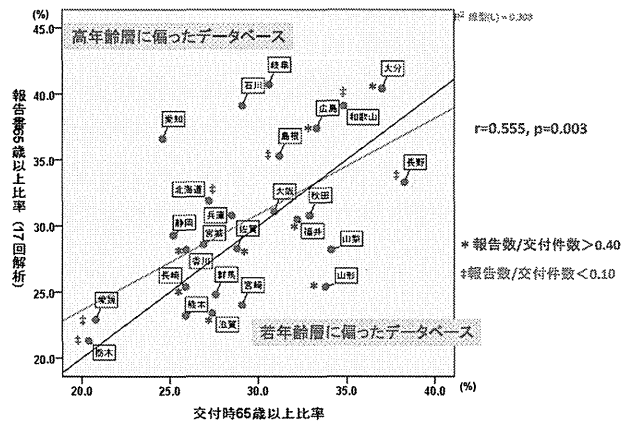
### C. 研究結果

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った。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。

①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、肝炎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。

②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。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。

③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る、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XVIII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XIX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. Re-

gional 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
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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られる。

### 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。①学術集会（年1回）、②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、③予後調査と生存率の算出

（②、③については2年に一度、報告書を刊行）、④肝癌取扱い規約の作成・改訂、⑤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られる。

## 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

ウイルス性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、現地に赴き、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

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. J Infect Chemother. 2012 Dec;18(6):883-90.

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.

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし

## 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

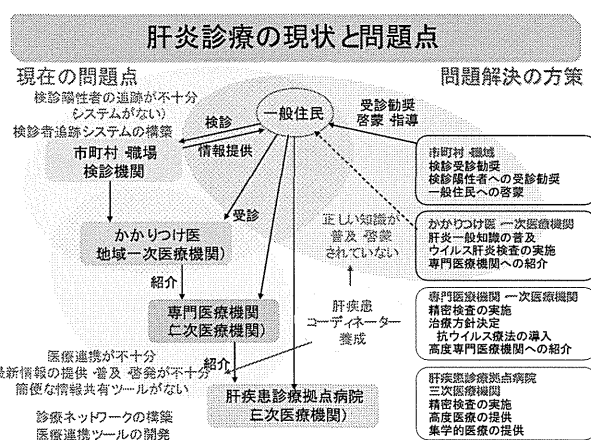
構築、3) かかりつけ医への教育・啓蒙の必要性が議論されてきた。

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-INFα+Ribavirin study (Y-PERS)」を構築した。また、これまで、C型慢性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。



## B. 研究方法

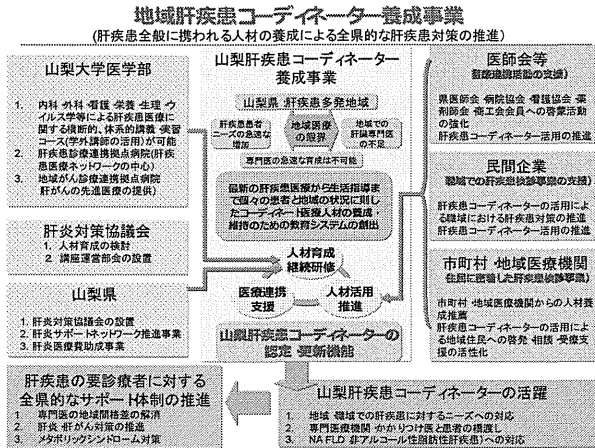
1) 一次医療機関 (かかりつけ医、肝臓非専門医) への情報提供の在り方と患者への浸透度の検証

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・外科の診療の実際、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。



### 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。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情報の守秘義務、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ー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

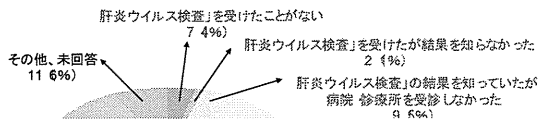
1) 一次医療機関（かかりつけ医、肝臓非専門医）への情報提供の在り方と患者への浸透度の検証

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。

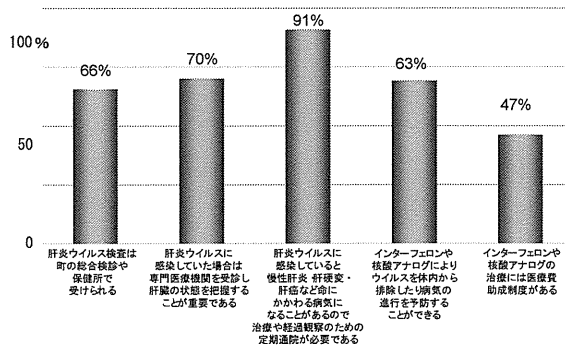
### 肝炎ウイルス検査後の情報提供の在り方に関するアンケート

対象：K市、H町、S町、M町、F町の肝炎ウイルス検診陽性者

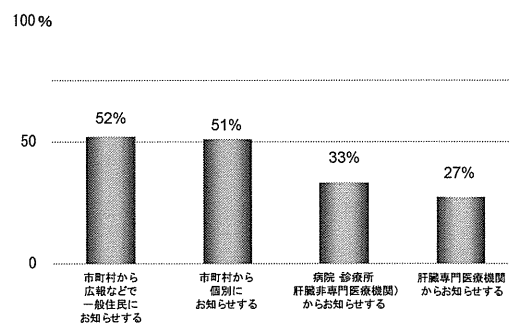
質問1 あなたは次のどれにあてはまりますか（〇はひとつ）



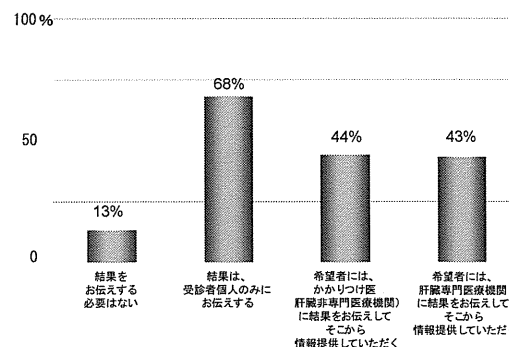
質問3 次の情報のうち知っているのはどれですか（複数回答可）



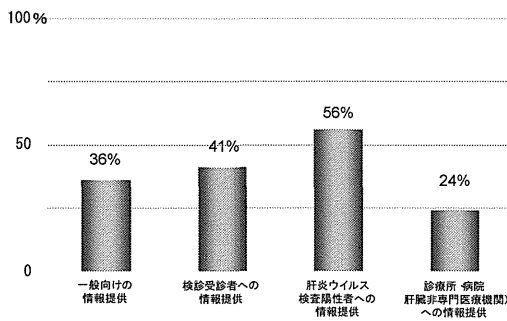
質問4 このような情報は、どのようにお伝えするのがよいでしょうか（複数回答可）



質問5 このような情報を適切にお伝えするために、市町村で把握している健康診断の受診状況や肝炎ウイルス検査の結果を、他へお伝えすることについてお伺いします（複数回答可）



質問6 今後どのような取り組みが必要でしょうか(複数回答)



## 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、「肝臓の新しい診療」をテーマに、山梨大学医学部附属病院内の施設見学と肝臓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。

### 肝疾患コーディネーターアンケート

対象：肝疾患コーディネーター取得者

◎ 方法：2012年2月中旬、アンケート郵送、郵送またはE-mailで回収、無記名  
回収率：81/112 (73%)

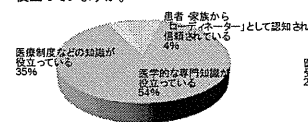
1-5 資格取得時と現在の職場についてお答え下さい



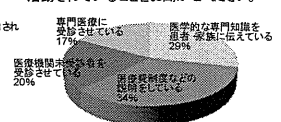
1-6 現在、肝疾患コーディネーターとして活動されていますか



2-1 どのような点でコーディネーター資格が役立っていますか。



2-2 実際に、コーディネーターとして活動されていることをお聞かせください。



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。

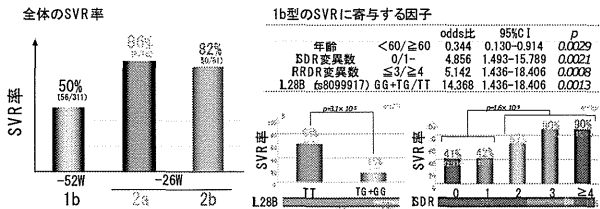


## 肝炎診療ネットワーク (Y-PERS) のIFN成績

- 2003年12月～2012年9月までにY-PERS (Yamashi-PEG-IFN R bavirin Study)関連施設で1,083例のPEG-FN+RBV症例を集積

年齢 55±10 (7～81)歳  
男/女 622/461  
Genotype 1b/2a/2b/他=700/201/146/36

約600例が  
治療により  
ウイルス排除



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。

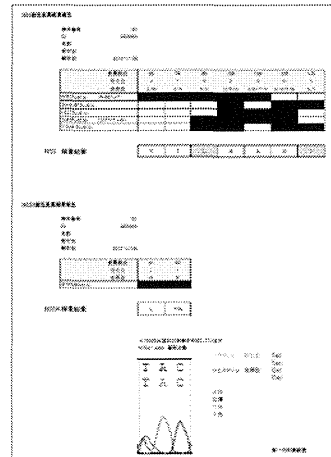
### 4) 「肝炎サポート (Y-PERS [GF] ) 外来」の開設と薬剤耐性変異測定

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。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

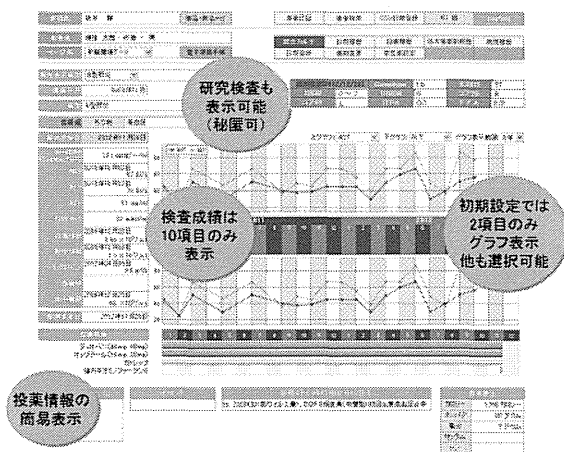
受診した。2013年12月からは、これまでのウイルス遺伝子 (コアアミノ酸変異、ISDR/IRRDR) 、宿主ゲノム情報 (IL28B、ITPA) にほかに、DAA製剤のNS3 protease阻害剤、NS5A阻害剤に対するHCVの薬剤耐性変異の測定を開始した。

(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で開催することが、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- $\lambda$  3) and IFN- $\alpha$  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, 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
- 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, 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 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
- 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 Peginterferon 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, 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
- 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
- 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、メタボ肝臓とファイブロスキャン、メタボ肝臓 (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、Pharma