

対象に肝硬変の合併率を計算すると、HCV群で 59.9%、HBV 群で 53.8%と推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 59:89-97, 2014.

Bae SK, Yatsuhashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoaka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepato Res*. 2013 Sep 6.

Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit*. 2013 Sep 6;19:742-50.

八橋 弘. ウイルス肝炎と肝臓の撲滅を目指した実地診療のすすめかた, B 型肝炎の自然経過と治療の進歩—実地医家はどうのように対処すればよいのか—. *Medical Practice* 30(2): 186-193, 2013. 2.1.

玉田陽子, 八橋 弘. ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用, A 型肝炎の現状と今後の展望—診療のすすめかた—. *Medical Practice* 30(2): 236-241, 2013.2.1.

八橋 弘, 玉田陽子, 山崎一美, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛. 特集/肝炎から肝硬変・肝臓まで, ウイルス性急性肝炎の診療. *臨床と研究* 90(2): 13-18, 2013.2.

八橋 弘, 浜田るみこ, 中村実可, 玉田陽子, 釘山有希, 佐々木龍, 戸次鎮宗, 橋元 悟, 裴成寛, 大谷正史, 佐伯 哲, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛. HCV 抗体検出試薬「エクルーシス試薬 Anti-HCV II」の基本的性能評価. *医学と薬学* 69(2): 319-327, 2013.2.25.

八橋 弘. 疾患編, 第 IX 章 肝疾患, ①急性肝炎 (A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎, D 型肝炎, E 型肝炎). *肝臓専門医テキスト*. 日本肝臓学会編集, 南江堂, 東京, pp.186-190, 2013.3.30, 497 頁

八橋 弘. 特集/ウイルス肝炎—治療の最前線—, 《トピックス》データマイニングを用いた治療効

果予測. *Modern Physician* 33(4): 491-494, 2013.4.1.

八橋 弘. VI 肝疾患 急性肝炎 (B 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, メジカルビュー社, 東京, pp.154-158, 2013.4.1, 303 頁

水田敏彦, 藤崎邦夫, 梶原英二, 杉 和洋, 中尾一彦, 渡邊 洋, 道免和文, 藤山重俊, 東 雅司, 丸山俊博, 佐田通夫, 林 純, 向坂彰太郎, 佐々木裕, 八橋 弘, 原田 大, 石橋大海, 桶谷 眞, 坪内博仁. <原著>1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a+Ribavirin 療法の治療成績—九州多施設共同研究—. *肝臓* 54(4): 266-276, 2013.4.25.

八橋 弘, 中村実可, 釘山有希, 佐々木龍, 戸次鎮宗, 橋元 悟, 裴成寛, 大谷正史, 佐伯 哲, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛. 全自動生物化学発光免疫測定装置「BLEIA®-1200」専用試薬「BLEIA® '栄研' HCV 抗体」の性能評価. *医学と薬学* 69(4): 643-653, 2013.4.25.

八橋 弘. 特集/ウイルス性肝性肝炎治療の新たな展開, 治療選択肢拡大で求められる適時・適切治療. *Japan Medicine Monthly* 041: 1, 2013.05.25.

八橋 弘. C 型肝炎薬物治療の可能性, プロテアーゼ阻害薬含む 3 剤併用療法の時代に, インターフェロンフリーの可能性も. *Japan Medicine Monthly* 041: 2, 2013.05.25.

八橋 弘. PegIFN と HBs 抗原量. 別冊・医学のあゆみ B 型肝炎—最新治療コンセンサス, 溝上雅史編集, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp.63-68, 2013.7.15, 133 頁

八橋 弘. 肝炎ウイルス感染症, デルタ (D 型) 肝炎ウイルス (デルタ (D 型) 肝炎). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24. 感染症症候群(第 2 版)—症候群から感染性単一疾患までを含めて— 上 病原体別感染症編, pp.545-548, 2013.7.20.

八橋 弘. I. HBV とその感染症の基礎, 4. HBV 感染の診断法. *de novo B 型肝炎—HBV 再活性化予防のための基礎知識—*, 持田智編集, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.55-67, 2013.9.20, 175 頁

長岡進矢, 八橋 弘. インターフェロン治療, -III. 治療編, 2. 抗ウイルス薬による治療. *HEPATOLOGY PRACTICE 1 B 型肝炎の診療を極める—基本から最前線まで*. 田中榮司他, 文光堂, 東京, pp.97-103, 2013.10.11, 216 頁

八橋 弘. IV. 肝臓 (各論) / 感染症, その他のウイルス肝炎 (D 型肝炎, E 型肝炎, EB ウイルス, サイトメガロウイルス). 専門医のための消化器病学 第 2 版, 小俣政男・千葉勉監修, 下瀬川徹・渡辺守・木下芳一・金子周一・櫻田博史編集, 医学書院, 東京, pp.363-366, 2013.10.15.

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsu

shima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol.* 2012 Aug 9.

Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsuhashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 Nov 7.

Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Feb;42(2):139-149

Tamada Y, Yatsuhashi H, Masaki N, Nakamura M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut.* 2012 May;61(5):765-73.

Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsuhashi H, Nakamura M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Dec;42(12):1168-1174.

Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmebetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Yasunami M. HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population. *Transl Res.* 2012 Dec;160(6):443-4.

Bae SK, Yatsuhashi H, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. *Med Sci Monit.* 2012 Dec 1;18(12):CR698-705.

Tateyama M, Yatsuhashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagah

ama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46(1):92-100.

Taura N, Fukushima N, Yatsuhashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit.* 2011 Feb 1;17(2):PH7-11.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝炎医療費助成制度の活用状況に基づく地域における
C型およびB型慢性肝炎患者数の推計

研究分担者 齋藤貴史 山形大学医学部消化器内科学 准教授

研究要旨

【目的】 本研究の目的は、山形県におけるウイルス性肝炎対策の現況をまとめ、得られたデータを用いて、本県におけるウイルス性肝炎患者数の把握ならびに将来の動向予測に資する基礎データを集積することである。

【方法】 山形県におけるC型及びB型慢性肝炎医療費助成受給者の基礎データに基づき患者数の推計を行った。C型慢性肝炎は平成20年4月1日より平成22年3月31日までのインターフェロン治療の医療費助成受給者について、B型慢性肝炎は平成20年4月1日より平成24年3月31日までの核酸アナログおよびインターフェロン治療の医療費助成受給者の基礎データを用いた。山形県の4医療圏(村山・置賜・最上・庄内の各地域)毎に、当該地域の肝疾患診療の中心と考えられる基幹病院を選定した。各々の基幹病院における診療録・医療費レセプト等により各基幹病院における当該期間のC型およびB型慢性肝炎患者数を調査集計した。そして、各医療圏およびその基幹病院の医療費助成受給者数、基幹病院の患者数より、各医療圏における患者数を推計した。そして、4医療圏単位の患者数を合算して本県全体における患者数を推計した。

【成績】 C型、B型慢性肝炎ともに患者および医療費助成受給者の年代層は、60歳代が最も多かったが、70歳代では患者数に比し医療費助成受給者が少なかった。本調査で推計された、山形県全体のC型慢性肝炎患者数は3036人(男:1344人、女:1692人)、B型慢性肝炎患者数は953人(男:593人、女:360人)であり、C型はB型に比し約3倍の患者数であることが推測された。

【結論】 医療費助成受給者の基礎データを活用して、本県におけるC型およびB型慢性肝炎患者数の推計を試みた。本県における慢性ウイルス性肝炎患者の総数を把握することで、有効なウイルス性肝炎対策の立案に資すると思われた。

研究協力者

上野義之 山形大学医学部消化器内科学
教授
佐藤広美 山形大学医学部附属病院
肝疾患相談室

A. 研究目的

肝炎対策基本法が制定され、その基本理念のもとに、B型・C型肝炎ウイルス(HBV・HCV)による肝臓病克服のため、ウイルス性肝炎診療に係る多くの施策が国を挙げて進められている。これからのウイルス性肝炎に対する医療施策を推進す

るうえで、医療機関を受診する患者数の把握とその将来予測の推計は、有効な肝炎対策を立案する上で重要である。そこで、私達は、平成 20 年度から始まったウイルス性肝炎治療の医療費助成制度の結果から山形県における肝炎対策の状況をまとめ、これらのデータを基に、本県における C 型および B 型慢性肝炎患者数を推計した。本研究により、地域における慢性ウイルス性肝疾患患者数の推計がなされ、有効なウイルス性肝疾患対策の立案に資することが期待される。

B. 研究方法

私達は、山形県全体および山形県の 4 医療圏（村山・置賜・最上・庄内の各地域）について、医療費助成受給者数ならびに受給者の臨床背景について調査を行った。対象は、C 型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療については平成 20 年 4 月 1 日より平成 22 年 3 月 31 日まで、B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ（NA）および IFN 治療については平成 20 年 4 月 1 日より平成 24 年 3 月 31 日までに、医療費助成の受給を受けた者とした。また、各々の医療圏には、肝疾患診療の中心拠点となる基幹病院が存在する。これらの基幹病院における、前述の調査と同一期間の C 型および B 型慢性肝炎受療者（患者）数の調査を診療録や医療レセプト等を用いて行った。これらのデータに基づき、各医療圏および各々の基幹病院の医療費助成受給者数、基幹病院の B 型慢性肝炎患者数より、各医療圏における B 型慢性肝炎患者数（X）の推計を行い、それらを合算して県全体の C 型および B 型慢性肝炎患者数（Y）を推計した。

$$\frac{\text{医療圏医療費助成受給者数}}{X} = \frac{\text{基幹病院医療費助成受給者数}}{\text{基幹病院C型慢性肝炎患者数}}$$

$$Y = X1+X2+X3+X4$$

また HCV・HBV キャリアの医療機関への受診率を推計するために、HCV キャリアについては 40 歳以上の山形県人口および 40 歳以上を対象に行われた節目検診初年度（平成 14 年度）における山形県の HCV 感染率（HCV 抗体高力価陽性者）0.9% を参考に、HBV キャリアについては 25 歳以上の山形県人口および山形県で平成 20 年度より 24 年度にかけて行われた肝炎ウイルス検診の HBV 感染率（HBs 抗原陽性者）0.9% を参考に、本県における各キャリアの推計を行った。本研究の遂行に際し、医療費助成受給者から臨床データの研究使用について文書で同意を得た。また当大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

（1）C 型慢性肝炎

平成 20 年度から 22 年度までの 2 年間において、312 名（男性 145 名、女性 167 名）がこの助成を受けた。受給者の性別は、男性 47%、女性 53% であり、平均年齢は約 58 歳、BMI は約 23、輸血歴を有する者 88 名（28%）、HCV セロタイプは 1 型 70%、2 型 28%、であった。HCV RNA 量の平均値は、6.1 (log IU/ml) と高ウイルス量であった。また肝疾患以外の合併症を有する受給者が 182 名（58%）と過半数で認められた（表 1-A）。C 型肝炎医療費助成受給者の年代分布（図 1-A）では、60 歳代にピークがあり、50-60 歳代が大多数を占めていた。山形県の 4 医療圏および各医療圏の基幹病院における医療費助成受給者数を表 2 に、山形県の 4 医療圏の各基幹病院における C 型慢性肝炎患者数および年代分布を表 3 お

よび図 2 に示す。患者数は、最大医療圏である村山地域では 60 歳代にピークがあるのに対し、他の 3 医療圏では 70 歳代にピークがあった。前述の算定式を用いて、山形県における C 型慢性肝炎患者数の推計を行った。本調査で推計された C 型慢性肝炎患者数は、村山地域 1980 人（男:850 人、女:1130 人）、置賜地域 513 人（男:199 人、女:314 人）、最上地域 184 人（男:94 人、女:90 人）、庄内地域 359 人（男:201 人、女:158 人）であった。山形県全体の患者数は、3036 人（男:1344 人、女:1692 人）と推計された。また 40 歳以上の山形県全体の人口から算出された C 型肝炎ウイルスキャリアは、6480 人（男性 2970 人、女性 3510 人）であった。したがって、HCV キャリアの医療機関への受診率は 47%（男性：45%、女性:48%）と推定された。

(2) B 型慢性肝炎

平成 20 年度から 23 年度までの 4 年間に
 おいて、227 名（男性 150 名、女性 77 名）
 がこの助成を受けた。治療法は NA 製剤が
 220 名（97%）、IFN が 7 名（3%）と、
 NA 製剤が大多数を占めていた。受給者の
 性別は、男性 66%、女性 34%であった。受
 給者全体の平均年齢は 56 歳、Hbe 抗原陽
 性率は 29%、HBV-DNA 量は平均 6.3 log
 copy/ml、肝疾患家族例は 15%、肝がん歴は
 13%、であった。男女間でこれらに有意差
 は見られなかった（表 1-B）。B 型慢性肝炎
 医療費助成受給者の年代分布（図 1-B）で
 は、60 歳代にピークがあり、次いで 50 歳
 代、40 歳代、30 歳代の順で多かった。70
 歳代以上の医療費助成受給者は少なかった。

表 1 山形県全体の慢性肝炎医療費助成受給者の内訳

(A) C 型慢性肝炎 (平成 20 年 4 月～平成 22 年 3 月)

	県全体	男性	女性	p (m vs.w)
人数	312	145	167	
年齢 (mean±SD)	58.4±10.2	56.7±10.5	59.8±9.8	NS ^a
HCV serotype (%)				NS ^b
1	217 (69.6)	103 (71.0)	114 (68.3)	
2	87 (27.9)	39 (26.9)	48 (28.7)	
1+2	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.6)	
判定不能	7 (2.2)	3 (2.1)	4 (2.4)	
HCV-RNA (logIU/ml)	6.1±1.0	6.1±0.9	6.2±1.0	NS ^a
輸血歴 (%)	88 (28.2)	32 (22.1)	56 (33.5)	NS ^b

NS: not significant. a: Mann-Whitney U test. b: chi-square test

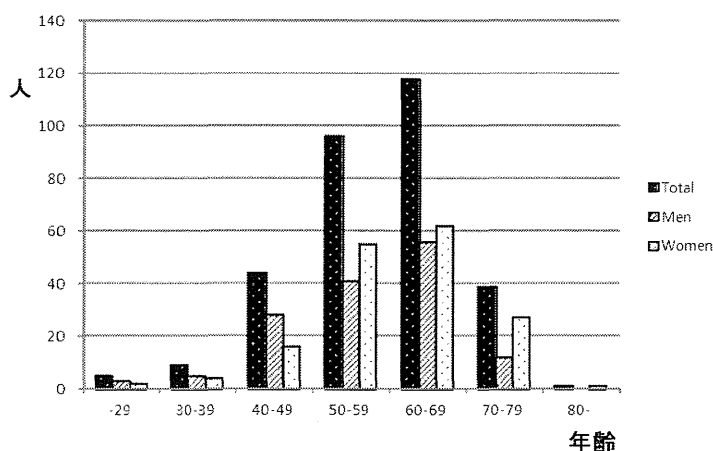
(B) B 型慢性肝炎 (平成 20 年 4 月～平成 24 年 3 月)

	県全体	男性	女性	p (m vs.w)
人数 (NA/IFN)	227 (220/7)	150 (144/6)	77 (76/1)	
年齢 (mean±SD)	56.4±11.8	56.2±12.6	56.8±10.1	NS ^a
HBeAg 陽性 (n=192) (%)	56/192 (29.2)	33/127 (26.0)	23/65 (35.4)	NS ^b
HBV-DNA (logcopy/ml)	6.3±1.6	6.3±1.6	6.2±1.7	NS ^a
肝疾患家族歴 (%)	32 (14.5)	16 (11.1)	16 (21.1)	NS ^b
肝がん歴 (%)	29 (13.2)	23 (16.0)	6 (7.9)	NS ^b

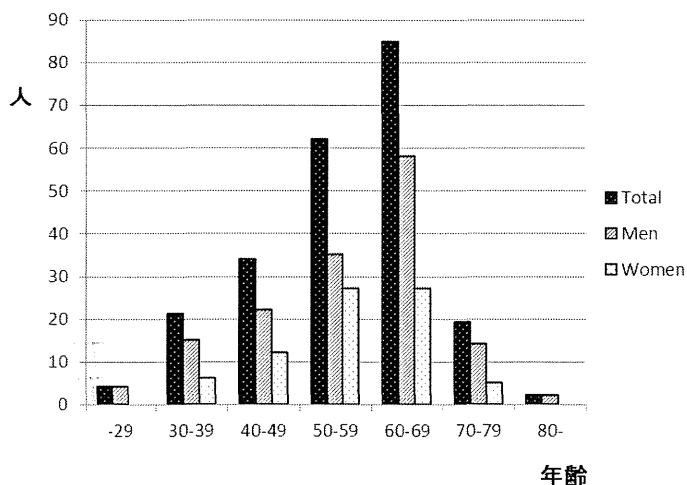
NS: not significant. a: Mann-Whitney U test. b: chi-square test

図1 山鹿県全体における医療費助成受給者の年代分布

(A) C型慢性肝炎(IFN)



(B) B型慢性肝炎 (NA, IFN)



山形県の4医療圏および各医療圏の基幹病院における医療費助成受給者数を表2に、山形県の4医療圏の各基幹病院におけるB型慢性肝炎患者数および年代分布を表3および図2に示す。患者数は、最大医療圏である村山地域では50歳代にピークがあるのに対し、置賜地区では70歳代、最上・庄内地区では60歳代にそれぞれピークがあり、地域で患者の年代層に違いが見られた。また、医療費助成の受療者は70歳代では少なかったが、患者は70歳代にも多く見られた。本調査で推計されたB型慢性肝炎患者

数は、村山地域503人(男:297人、女:206人)、置賜地域192人(男:121人、女:71人)、最上地域158人(男:100人、女:58人)、庄内地域100人(男:75人、女:25人)であった。山形県全体の患者数は、953人(男:593人、女:360人)と推計された。また、25歳以上の山形県全体の人口から算出されたB型肝炎ウイルスキャリアは、8190人(男性3870人、女性4320人)であった。したがって、HBVキャリアの医療機関への受診率は12%(男性:15%、女性:8%)と推定された。

表2 山形県の4医療圏及びその基幹病院における慢性肝炎医療費助成受給者数

4医療圏

		A(村山)	B(置賜)	C(最上)	D(庄内)	計
C型慢性肝炎	男性	57	35	9	44	145
	女性	70	40	9	48	167
	計	127	75	18	92	312
B型慢性肝炎	男性	71	42	5	32	150
	女性	38	20	3	16	77
	計	109	62	8	48	227

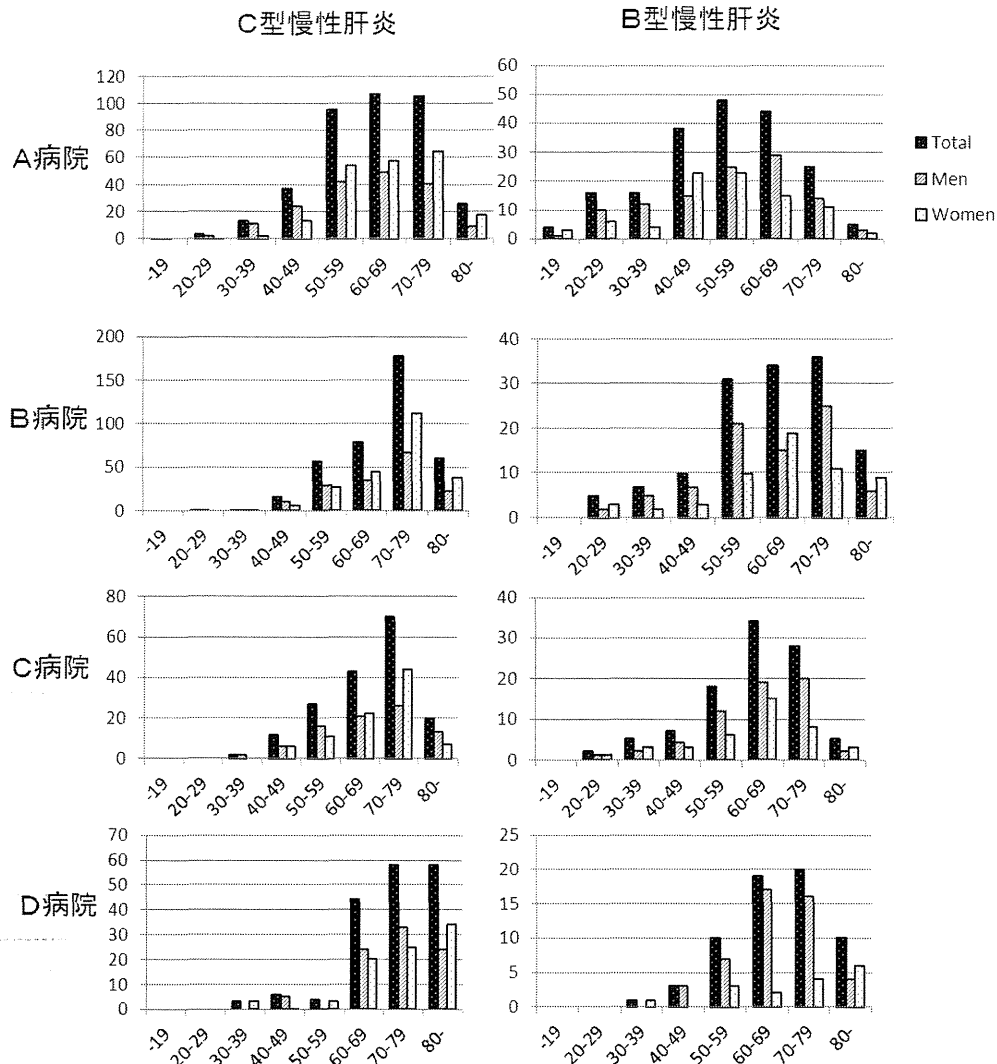
4医療圏の基幹病院

		A病院(村山)	B病院(置賜)	C病院(最上)	D病院(庄内)	計
C型慢性肝炎	男性	12	29	8	19	68
	女性	13	29	9	26	77
	計	25	58	17	45	145
B型慢性肝炎	男性	26	28	3	20	77
	女性	16	16	2	10	44
	計	42	44	5	30	121

表3 山形県の4医療圏の基幹病院における慢性肝炎患者数

		A病院(村山)	B病院(置賜)	C病院(最上)	D病院(庄内)	計
C型慢性肝炎	男性	179	165	84	87	515
	女性	210	228	90	86	614
	計	389	393	174	173	1129
B型慢性肝炎	男性	109	81	60	47	297
	女性	87	57	39	16	199
	計	196	138	99	63	496

図2 4医療圏の基幹病院における慢性肝炎患者年代分布



D. 考察

山形県における慢性肝炎医療費助成受給者の詳細を調査するとともに、同一期間内に県内医療圏の基幹病院を受診した慢性肝炎患者数の調査を行い、山形県におけるC型およびB型慢性肝炎患者数の推計を行った。医療費助成受給者の基礎データを活用して、慢性肝炎患者数の推計を行う試みは、ウイルス性肝疾患患者の実数を推計把握することを可能とし、患者数の将来動向予測を含め、今後の慢性肝疾患対策の立案に資するものである。

C型慢性肝炎患者の根治治療はウイルスの排除であるが、IFN 中心の抗ウイルス療法は副反応も多く、高齢者への治療には慎重を要することも多い。IFN 治療を主体とするC型慢性肝炎医療費助成受給者と患者の年代分布から、70歳代では副反応の強いIFN による抗ウイルス療法を受けている患者数が少ないことが推測される。高齢者に対する抗HCV療法について、今後はIFN フリーの抗ウイルス治療法の登場により、高齢者に対しても抗ウイルス治療の選択の可能性が広がるものと思われる。今回の研

究で推計された本県におけるC型慢性肝炎患者数を基に、C型慢性肝炎ウイルスキャリアの受療率を推定したところ、受療率は男女共に50%に満たず、今後もHBVキャリアの受療率向上に向けた施策を継続する必要があるものと思われた。

B型慢性肝炎患者の治療は、内服継続による疾病コントロールを目的としたNA療法、治癒を目的としたIFN療法、に大別される。IFN療法はジェノタイプA感染などの治療感受性のある症例に推奨されている。本県のB型慢性肝炎の治療は97%がNA製剤によるものであった。地域の基幹病院の患者年代分布においても、IFN治療の対象となり易いと考えられていた30歳代以下の患者数は40歳代以上の患者数に比べ、格段に少ない傾向にあった。今回の検討において、B型慢性肝炎医療費助成受給者と各医療圏基幹病院におけるB型慢性肝炎患者数の年代分布が異なっていることが判明した。同様の傾向はC型慢性肝炎についても当てはまり、70歳代以上では抗ウイルス療法ではなく肝庇護療法の割合が高いことが推察される。このため、70歳以上の高齢者の患者数の算出については、注意を要すると思われた。今回の研究で推計された本県におけるB型慢性肝炎患者数を基に、HBVキャリアの受療率を推定したところ、受療率は全体で12%と少なかった。B型肝炎の病態と治療の適応は多岐にわたり、抗ウイルス治療を要せずに経過観察される例も多いことが想定されうが、C型同様に今後もHBVキャリアの受療率向上に向けた施策を継続する必要があるものと思われた。

E. 結論

ウイルス性慢性肝炎患者の実数を把握し、受療者数の将来予測を行うことで、より有効なウイルス性肝疾患対策の立案へ繋がるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M: Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 896-905

Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S: Potential therapeutic application of intravenous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 1503-1510

Ishii R, Togashi H, Iwaba A, Sato C, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Nishise Y, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Okada A, Takahashi K, Saito T, Kawata S: (99m)Tc-GSA SPECT analysis was clinically useful to evaluate the effect of interferon in a patient with interferon non-responsive chronic hepatitis C. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 520-523

Ito J, Saito T, Iwaba A, Suzuki Y, Sanjo M, Ishii R, Sato C, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S: A case of monocular blindness as the initial presentation of hepatocellular carcinoma with skull metastasis. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4: 273-277

渡辺久剛、斎藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、河田純男： B型肝炎ウイルスジェノタイプB型感染高浸淫地区における感染実態の変遷。 *肝臓* 2011; 52: 753-755

Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Jiang DP, Deng L, Saito T, Watanabe H, Kawata S, Aoki C, Hotta H: A point mutation at Asn-534 that disrupts a conserved N-glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis C virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization. *J Med Virol* 2012; 84: 229-234

斎藤貴史、佐藤智佳子、上野義之： 肝疾患と糖尿病の最前線。特集・糖尿病の今。 *公衆衛生* 2012; 10: 779-782

齋藤貴史、上野義之：肝細胞癌と肝硬変の最近のトピック．細胞 2012；44：578-580

石井里佳、齋藤貴史、佐藤智佳子、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、渡辺久剛、齋藤孝治、富樫 整、河田純男：当科における肝硬変の成因別実態．高後 裕監修、青柳 豊、橋本悦子、西口修平、鈴木康秋、大竹孝明 編、我が国における非 B 非 C 型肝硬変の実態調査 2011．札幌：響文社、2012；95-98

Ishii R, Saito T, Shao L, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Makino N, Fukao A, Kitanka C, Kayama T, Ueno Y, Kawata S: Serum prolactin levels and prolactin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells in hepatitis C virus infection. J Med Virol 2013; 85: 1199-1205

Saito T, Sugimoto M, Igarashi K, Saito K, Shao L, Katsumi T, Tomita K, Sato C, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Tomita M, Ueno Y, Soga T: Dynamics of serum metabolites in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated interferon plus ribavirin: A metabolomics analysis. Metabolism 2013; 62: 1577-1586

Saito T, Ueno Y: Transmission of hepatitis C virus: Self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? World J Gastroenterol 2013; 19: 6957-6961

Karasawa T, Saito T, Ueno Y, Sugimoto M, Soga T: Metabolome analysis of erythrocytes from patients with chronic hepatitis C reveals the etiology of ribavirin-induced hemolysis. Int J Med Sci 2013; 10: 1575-1577

2. 学会発表

渡辺久剛、齋藤貴史、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、齋藤孝治、富樫 整、河田純男：急性 B 型肝炎におけるジェノタイプ A 型感染の実態と臨床経過 第 47 回日本肝臓学会総会、東京；2011 年 6 月

石井里佳、齋藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、渡辺久剛、富樫整、河田純男：当科における肝硬変の成因別実態：第 15 回日本肝臓学会大会、福岡；2011 年 10 月

渡辺久剛、齋藤貴史、河田純男：地域コホート研究からみた C 型肝炎ウイルス持続感染者の自然史（シンポジウム：Cohort 研究からみたウイルス性肝炎の解明）、第 16 回日本肝臓学会大会、神戸；2012 年 10 月

西瀬雄子、齋藤貴史、勝見智大、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、奥本和夫、渡辺久剛、今井康陽、堀田 博、上野義之：C 型肝炎ウイルス 1 b の NS 3 領域蛋白質 2 次構造を基にしたサブグループ分類と肝細胞癌発生の関連性に関する前向き研究 第 3 報、第 49 回日本肝臓学会総会、東京；2013 年 6 月

西瀬雄子、奥本和夫、富田恭子、勝見智大、佐藤智佳子、安蘇里佳、渡辺久剛、齋藤貴史、上野義之：ゲノタイプ B 高浸淫地区における免疫抑制・

化学療法を受けた H B V 既往感染者の H B V 再活性化の検討、第 17 回日本肝臓学会大会、東京；2013 年 10 月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特定地域におけるウイルス性肝疾患の推計および肝細胞癌患者の実態調査
研究分担者 藤原 圭 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学 助教

研究要旨

全国における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染者を推計するため、愛知県におけるウイルス性肝疾患の実態調査を行った。まずは、名古屋市立大学病院におけるウイルス性肝疾患患者の調査、および肝細胞癌 (HCC) 患者の実態調査を行った。肝細胞癌に関しては、HBV に対する核酸アナログ製剤による癌発症抑制効果の文献的検索、HCV に関しては、インターフェロン治療による癌発症抑制効果の文献的検索を行い、それぞれのリスク比は 0.22、0.35 であった。さらに愛知県の 4 医療機関における HBV、HCV 患者の調査、および医療費助成受給者数から、医療機関ベースでの愛知県における HBV、HCV 患者の推計を行い、それぞれ、9266 人、27556 人と推計された。4 医療機関の HBV、HCV 患者の年齢分布より HCV 患者では HBV と比較し、非常に大きな高齢化へのシフトが認められた。また HCV に対する肝炎医療費助成受給率が 4 医療機関で 10.0%–28.7%と決して高くないことに着目し、C 型慢性肝疾患患者のうち、年齢が 70 歳未満で、医療助成を受けていない患者群で医療助成を受けていない原因を調査した。重篤な合併症、高齢もしくはインターフェロン製剤による副作用のため治療困難な症例が 31.7%、仕事や家庭の事情等の理由により治療希望がない症例が 27.9%、20.2%は以前の治療もしくは自然治癒しており、進行した肝硬変のためが 14.4%で続いた。約 46%の患者では従来からあるペグインターフェロンを用いた治療は困難であり、経口内服薬が必要な状況と考えられた。

研究協力者

松浦健太郎 名古屋市立大学大学院医学研究科
米国国立衛生研究所

A. 研究目的

わが国における悪性新生物による死亡は死因の約 30%を占め(36.1 万人、2012 年)、1981 年以降、死因 1 位を持続しており、現在も増加傾向にある。その中で、肝の悪性新生物による死亡は約 3 万人であり、肺、胃、大腸について第 4 位である。肝細胞癌 (HCC) の原因の約 70%は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染、そして約 10%は B 型肝炎

ウイルス (HBV) 感染である。このように肝細胞癌は、胃癌におけるヘリコクター・ピロリ感染や、子宮頸癌におけるヒトパピローマウイルスと同様に、感染症が癌の発生と密接に関連する疾患である。

HBV では母子感染防止事業により 1986 年以降感染者は減少している。HCV についても、輸血後肝炎として、HCV が発見される前から輸血後肝炎を防ぐ様々な取り組み、および HCV 発見以降の輸血時のスクリーニングにより新規感染が著明に減少している。さらに B 型慢性肝疾患に対するエンテ

カビル、アデフォビル、または、ラミブジンといった経口抗ウイルス剤の進歩により慢性肝疾患の進行を抑制することが可能となり、C型慢性肝炎については、インターフェロン製剤、リバビリンによる2剤併用療法や、最近ではテラプレビル、シメプレビルといった新規抗ウイルス剤を組み合わせた治療により現在約80%で治療による治癒が期待できるようになっている。一方では、慢性肝炎が自覚症状と伴わないことが多いために感染に気づいていない、もしくは治療を受けていない持続感染者も多く存在する。そのような患者から発癌することも多くみられる。

本研究では、HBV・HCVの持続感染者の推計と、治療介入による発癌抑制効果を検討した。

B. 研究方法

2004年から2011年の間に名古屋市立大学病院を受診したHBV感染患者、およびHCV感染患者を調査し、その臨床的特徴を検討した。さらに同じ期間に同施設において肝細胞癌で受診した患者の背景因子を調べ、当該施設での核酸アナログ製剤投与症例におけるHCC発生率、ならびにHBVに対する核酸アナログ製剤、HCVに対するインターフェロン製剤投与による発癌抑制効果に関する文献的考察を行った。

HBV、HCV感染患者数の推計のため、平成19年4月より平成24年3月までに愛知県の医療機関でB型慢性肝疾患ならびに、C型慢性肝炎に対する医療費助成受給者数を調査した。さらに、平成19年4月より平成24年3月までに名古屋市内を中心とした

愛知県内の4医療機関（名古屋市立大学病院、名古屋第二赤十字病院、社会保険中京病院、成田記念病院）について各医療機関におけるB型慢性肝疾患患者数、C型慢性肝疾患患者数を調べ、それより愛知県のB型慢性肝疾患患者数、およびC型慢性肝疾患患者数の推計を行った。

（倫理面への配慮）

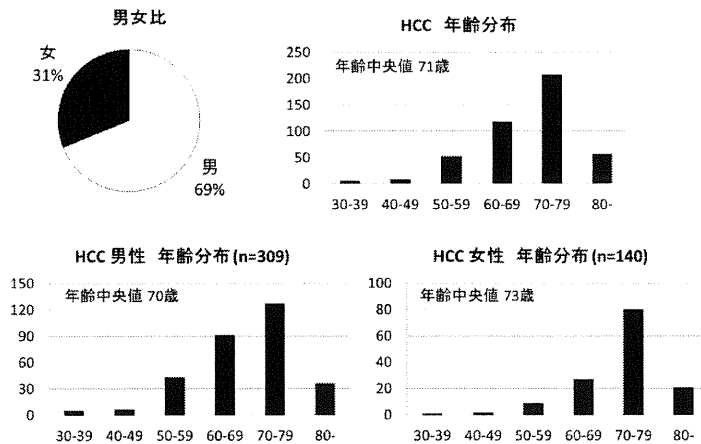
本研究において得られた情報はすべて匿名化し、集計解析している。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除してゆく。

C. 研究結果

名古屋市立大学病院において2004-2011年までの期間で毎年のHBVの平均新規登録患者数は124人であり、各年の通院患者数は徐々に増加していた。各年のHBV通院患者の平均年齢は2004年： 53 ± 15.2 才（中央値55歳）、2011年： 54.9 ± 15.6 才（中央値56歳）とわずかに上昇していた。また同期間における毎年のHCVの平均新規登録患者数は188人であり、特に2010年以降、通院患者数は徐々に増加している。各年のHCV通院患者の平均年齢は2004年： 62.0 ± 14.0 才（中央値65歳）、2011年： 63.3 ± 14.3 才（中央値65歳）であった。

HCCに関する検討では、2004-2011年の間に名古屋市立大学病院に通院歴のあるHCC患者数は449名で男性309名（69%）、女性140名（31%）であった。全体の年齢中央値は71歳で、70歳代が最も多く、男性では女性に比べ50-60歳代の患者が多い傾向を認めた（図1）。

図1 肝細胞癌患者 性・年齢分布 (n=449)



HCCの背景肝疾患としてHCV感染(64%)、HBV感染(13%)、アルコール(10%)、糖尿病合併(3%)、その他であった。男性では女性に比べ、アルコール、HBV感染が占める割合が高かった。

肝炎患者における発癌について、NAを1年以上投与した156例の発癌率は14%/5年、21%/10年であった(図2)。発癌に寄与する因子は、NA投与開始時に高齢、肝硬変、血小板低値であった(表1)。

核酸アナログ製剤 (NA) 内服中の B 型

図2 累積肝細胞癌発生率

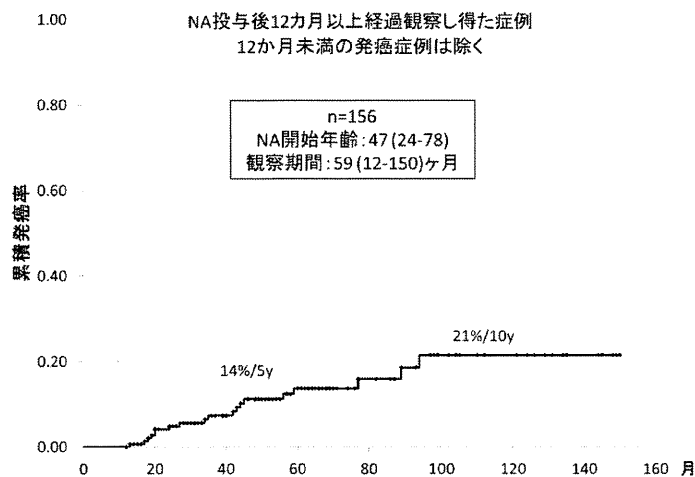


表1 NA投与開始12カ月以上経過観察し発癌した症例の特徴

	HCC (n=18)	non HCC (n=138)	P value
NA開始年齢	56 (40-78)	46 (24-73)	0.0005
gender, M:F	12:6	89:49	NS
慢性肝炎/肝硬変	5/13	126/12	<0.0001
HBeAg, +/-/ND	7/9/2	71/56/11	NS
HBV-DNA, log copies/mL	7 (2.1-8.3)	6.9 (3-9.1)	NS
ALT, IU/L	117 (34-806)	101 (12-1824)	NS
PLT, × 10 ⁴ /μl	7.1 (4.4-14.9)	15.9 (4.4-35)	0.0002
genotype A/B/C/ND	0/1/12/5	3/5/72/58	NS

過去のメタアナリシス[Sung et al: Alimment pharmacol Ther 28: 1067-1077. 2008]ではNA投与によるHCC発症リスク比は0.22と算出された(図3)。同様にHCVにおけるHCC発生に関するメタアナリ

シスでは、SVR例ではHCC発生におけるリスク比は0.35と算出された[Singal AK et al: Clin Gastroenterol Hepatol 8: 192-199, 2010] (図4)。

図3 LamivudineによるHCC抑制 meta-analysis

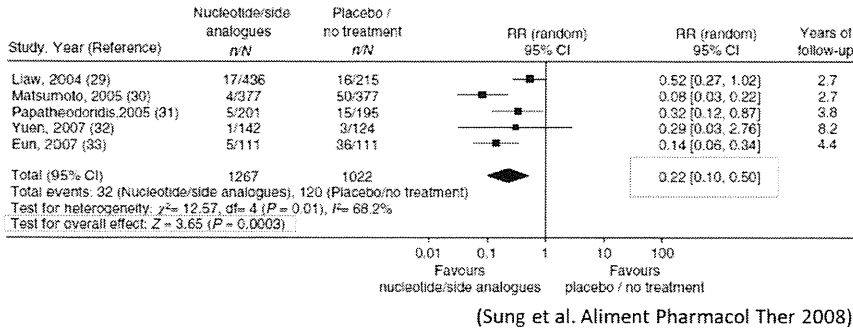
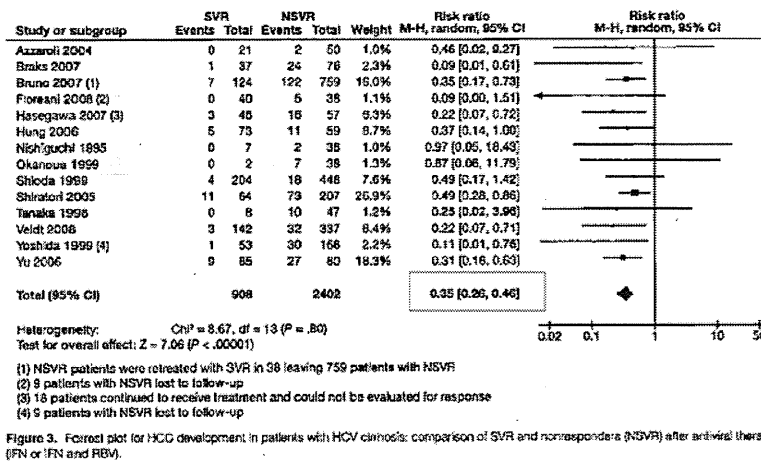


図4 IFNの発癌抑制効果 meta-analysis

SVR (n=908) vs. non-SVR (n=2402)



Risk ratio = 0.35

(Singal AK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010)

B型慢性肝疾患について、愛知県では、平成19年4月より平成24年3月までの間に2262人がB型肝炎医療助成を受給していた。4医療機関における調査開始時に肝癌を合併しないB型慢性肝疾患患者数は1319人であり、そのうち322人がB型肝炎医療助成を受給していた。以上より愛知

県におけるB型慢性肝疾患患者は9266人と推計される。C型慢性肝疾患患者数の推計に関しては同期間に5133人がC型肝炎医療助成を受給していた。B型肝炎患者と同様な検討により愛知県におけるC型慢性肝疾患患者は27556人と推計された。

上記4医療機関の患者で平成19年4月よ

り平成24年3月までに医療機関に受診したときの年齢で見てゆくとB型慢性肝疾患では65歳以上が16.0% (211/1319例)、さらに70歳以上は8.3% (109/1319例)であった(図5)。C型慢性肝疾患では65歳以上が43.0% (1165/2711例)、さらに70歳以上が29.3% (793/2711例)(図6)とC型慢性肝疾患で高齢者数が非常に高値であった。加えて患者年齢を現在の年齢にすると、

B型慢性肝疾患では、65歳以上が27.9% (368/1319例)、70歳以上が15.5% (204/1319例)と(図7)、高齢化はしているものの全体からの比率は決して多数ではないが、C型慢性肝疾患では65歳以上が56.1% (1521/2711例)、70歳以上が43.7% (1186/2711例)と患者全体の50%以上が高齢者となっていた(図8)。

図5 愛知県内HBV症例 4施設 1319例 平成19年4月から平成24年3月まで受診時の年齢

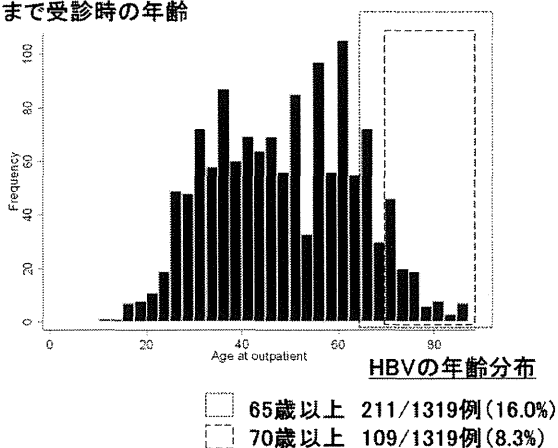


図6 愛知県内HCV症例 4施設 2711例 平成19年4月から平成24年3月まで受診時の年齢

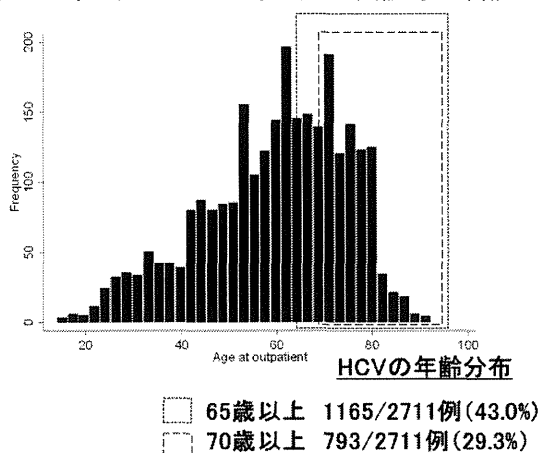


図7 愛知県内HBV症例 4施設 1319例 現在の年齢

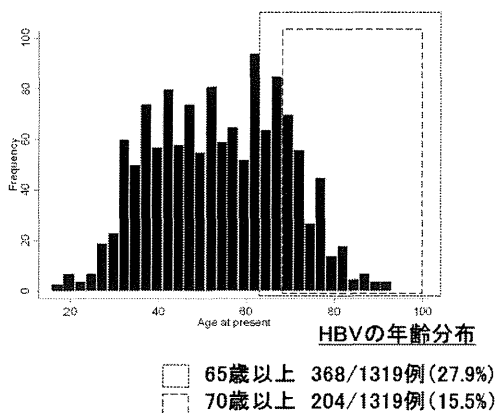
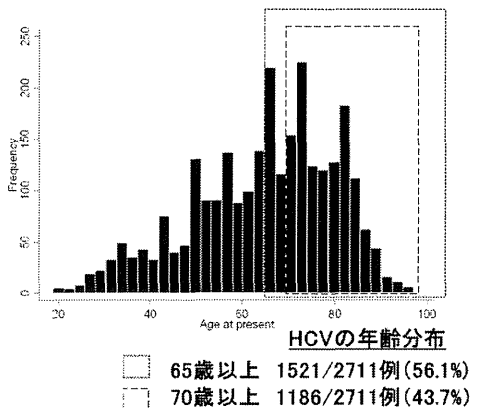


図8 愛知県内HCV症例 4施設 2711例 現在の年齢



次に4医療機関のC型慢性肝疾患患者で医療助成受給者の比率が10.0%–28.7%と決して高くないことに着目した。名古屋市立大学病院のC型慢性肝疾患患者のうち、年齢が70歳未満で、医療助成を受けていない患者は、1082患者中599人おり(55.4%)、その患者群で医療助成を受けていない原因

を調査した(図9)。重篤な合併症もしくはインターフェロン製剤による副作用のため治療困難な症例が31.7%、仕事や家庭の事情等の理由により治療希望がない症例が27.9%、20.2%は以前の治療もしくは自然治癒しており、進行した肝硬変のためが14.4%で続いた(表2)。

図9 名古屋市立大学病院受診患者のうち70歳未満で肝炎助成を受けていない患者数

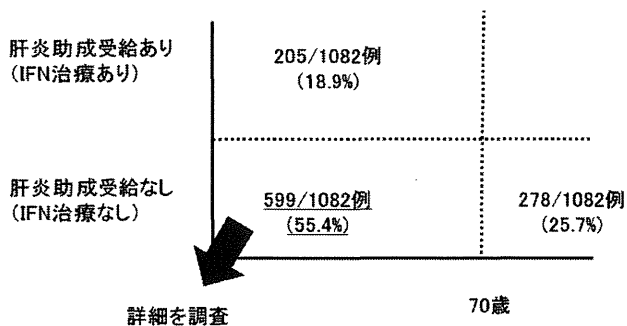


表2 名古屋市立大学病院受診者のうち70歳未満で治療を受けていない患者が未治療の理由

理由	
治療困難	31.7%
（重篤な合併症）	（26.0%）
（IFNによる重篤な副作用）	（1.9%）
（高齢）	（3.8%）
治療希望なし	27.9%
（仕事・家庭の事情）	（7.7%）
（その他）	（20.2%）
治癒	20.2%
（治療治癒）	（17.3%）
（自然治癒）	（2.9%）
肝硬変	14.4%
一時的な受診	5.8%

D. 考察

初年度の名古屋市立大学病院におけるウイルス肝炎患者のデータから、C型慢性肝炎患者は高齢化しているが、B型慢性肝炎患者では高齢化が顕著でなく、当医療機関を受診するウイルス肝炎患者は徐々に増加傾向にあることが分かった。

HCCに関する検討では、現在もウイルス肝炎がHCCの背景疾患の77%と高率であることが分かった。NA投与例におけるHCC発症の検討では、高齢、肝硬変、血小板低値で発癌リスクが高い傾向を認めた。このことは、慢性肝炎の状態では治療が必要な患者においては、病態が進行する前に早めに治療介入することにより発癌が抑制できる可能性を示唆するものである。メタアナリシスの報告において、NAによるHCC発症のリスク比は0.22であり、IFNによりSVRが得られた場合のリスク比は0.35とされていた。

愛知県におけるC型慢性肝炎医療費助成受給者数および同一期間に県内医療圏の4医療機関を受診したB型、C型慢性肝炎患者数の調査を行い、愛知県におけるB型、C型慢性肝炎患者数の推計を行った。

医療機関におけるB型、C型慢性肝炎患

者の年齢分布を調査し、C型慢性肝炎患者では著しい患者高齢化をきたしている現状が明らかになった。一方で、B型慢性肝炎疾患においては、高齢化はC型慢性肝炎ほど著しくなく、若年層にも多くの患者がいることが分かった。

調査した4医療機関におけるC型慢性肝炎患者で医療助成を受けている割合は10-28.7%と決して高くはないため、70歳未満で本来医療助成を受けて治療が可能と思われる年齢層で何故治療を受けていないのかを調査したところ、重篤な合併症が約32%、仕事家庭の事情が約28%、進行した肝硬変が約15%みられた。特に重篤な合併症のある、あるいは進行した肝硬変患者では、現在新しく、テラプレビル、シメプレビルといった抗ウイルス剤を従来からあるペグインターフェロン+リバビリン治療に加えた3剤併用療法が導入されても治療を受けることが困難と思われ、より副作用の少ない、進行した病態でも投与可能な内服薬による治療導入が待たれる。

E. 結論

名古屋市立大学病院および愛知県内4医療機関におけるウイルス肝炎患者データか

ら愛知県におけるウイルス肝炎患者の現状が明らかとなった。B型肝炎、C型肝炎の治療がおよぼす発癌抑制効果も明確になりつつある。今回の検討で、B型肝炎、C型肝炎に合併するHCCについて、それぞれの特徴を明らかにすることができた。また、C型慢性肝炎患者では、治療適応となる症例について検討し、治療を行う上での問題点も明らかにすることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2011 Jun;41(6):505-511.
- Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama 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 Mar;54(3):439-48.
- Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2011 Mar;83(3):412-8.
- Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2011;16(5):685-94.
- Nojiri S, Kusakabe A, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T. Factors influencing distant recurrence of hepatocellular carcinoma following combined radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization therapy in patients with hepatitis C. *Cancer Management Res.* 2011;3:267-72.
- Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- 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 Mar;56(3):602-8.
- Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet.* 2012 Jun 19;13(1):47.
- Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 2012;7(6):e39175.
- Matsuura K, Tanaka Y, Watanabe T, Fujiwara K, Orito E, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Kusakabe A, Shinkai N, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. ITPA genetic variants influence efficacy of PEG-IFN/RBV therapy in older patients with IL28B favorable type infected with HCV genotype 1. *J Viral Hepatitis.* 2013. in press
- Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y. Role of interferon-lambda (IL28B) for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb;29(2):241-9

2. 学会発表

Genetic Polymorphism in IL28B gene associated with clinical course of hepatitis C virus infection in Japanese population. Kentaro Mats

uura, Yasuhito Tanaka, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Akihiro Tamori, Koichi Abe, Fuminaka Suguchi, Shunsuke Nojiri, Takashi Joh, Hirohito Tsubouchi, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. 21th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. February 19, 2011. Bangkok, Thailand.

C 型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン・リバビリン療法と ITPA 遺伝子の検討. 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, 城卓志, 溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会 平成 23 年 6 月 2 日 ホテルグランパシフィック LE DAIBA 東京

(シンポジウム 10) IL28B・ITPA 遺伝子検査に基づいたペグインターフェロン・リバビリン治療効果予測. 松浦健太郎, 田中靖人, 溝上雅史. 第 15 回 日本肝臓学会大会 平成 23 年 10 月 21 日 福岡国際会議場 福岡

IL28B and ITPA gene variants correlate with treatment efficacy in pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.

Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Tsunamasa Watanabe, Fuminaka Suguchi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Naoya Sakamoto, Nobuyuki Enomoto, Hiroshi Yatsuhashi, Shuhei Nishiguchi, Keisuke Hino, Shuichi Kaneko, Shunsuke Nojiri, Takashi Joh, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.4-8, 2011, San Francisco, USA.

(シンポジウム) IL28B・ITPA 遺伝子検査に基づいた個別化治療の展望. 松浦健太郎, 田中靖人, 溝上雅史. 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011 年 12 月 9 日 岡山

B 型肝炎関連肝臓癌の囲い込み ~ウイルス変異及び HBV 関連マーカーを用いて. 新海登, 田中靖人, 日下部篤宣, 松浦健太郎, 溝上雅史. 日本消化器がん検診学会 2011 年度第 50 回総会 2011 年 5 月 20 日 東京

香港における HBV キャリア成立と HLA-DP 領域 SNPs の関連性. 渡邊綱正, 松浦健太郎, 新海登, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 菅内文中, 徳永勝士, 溝上雅史, 田中靖人. 第 19 回 日本消化器関連学会週間(肝臓学会) 平成 23 年 10 月 20 日 マリンメッセ福岡 福岡

Mutations in the interferon sensitivity determining region of HCV, age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to Peg-interferon plus ribavirin therapy.

Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Kentaro Matsuura, Sei Kakinuma, Mina Nakagawa, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Namiki Izumi. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.4-8, 2011, San Francisco, USA.

The association of HLA-DP locus with chronic

hepatitis B and viral clearance. Nao Nishida, Hiromi Sawai, Yoriko Mawatari, Megumi Yamaoka, Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Masaya Sugiyama, Kiyooki Ito, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.4-8, 2011, San Francisco, USA.

ITPA gene variants associated with hemolytic anemia and treatment efficacy in pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Nao Nishida, Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Nobuyuki Enomoto, Hiroshi Yatsuhashi, Shuichi Kaneko, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012). Feb.16-19th, 2012. Taipei, Taiwan.

(ワークショップ 3) 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. 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. 第 48 回 日本肝臓学会総会 2012 年 6 月 7 日 金沢

2 剤, 3 剤併用療法における, 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, 渡邊綱正, 村上周子, 折戸悦朗, 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 神戸国際展示場 神戸

IL28B genetic variants and serum IP-10 level associated with virological response to PEG-IFN/RBV and PEG-IFN/RBV/Telaprevir therapy. Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Tsunamasa Watanabe, Shuko Murakami, Etsuko Iio, Mio Endo, Noboru Shinkai, Kei Fujiwara, Tomoyuki Miyaki, Shunsuke Nojiri, Atsunori Kusakabe, Etsuro Orito, Takashi Joh, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.9-13, 2012, Boston, USA.

B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討~中止後長期観察例、プレコア/コアプロモーター変異をふまえて~新海登, 田中靖人, 松浦健太郎, 溝上雅史. 第 48 回 日本肝臓学会総会 2012 年 6 月 8 日 金沢

Meta-analysis identifies the association of HLA-DP locus with chronic hepatitis B and viral clearance widely in East-Asian populations. Nao Nishida, Yasuhito Tanaka, Hiromi Sawai, Yoriko Mawatari, Megumi Yamaoka, Asako Koike, Kentaro Matsuura, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Masaaki Korenaga, Naohiko Masaki, Kwang-Hyub Han, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.9-13, 2012, Boston, USA.

(シンポジウム 1) 3 剤併用療法における個別化治療の実践と課題. 松浦健太郎, 田中靖人, 城卓志. 第 99 回日本消化器病学会総会 平成 25 年 3 月 22 日 城山観光ホテル 鹿児島

(シンポジウム1) 3剤併用療法における早期 HCV-RNA 陰性化に関連する要因 ～血清 IP-10 値、末梢血単核球中の IFN 誘導遺伝子群の発現を含めた解析～松浦健太郎, 飯島沙幸, 田中靖人:第 49 回日本肝臓学会総会 平成 25 年 6 月 6 日 京王プラザホテル 東京

腎移植後 C 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法.藤原圭、日下部篤宣、林克巳、山田智則、坂哲臣、蟹江浩、青木美帆、野尻俊輔、新海登、松浦健太郎、遠藤美生、飯尾悦子、城卓志、折戸悦朗、第 17 回日本肝臓学会大会 平成 25 年 10 月 9 日 グランドプリンスホテル新高輪 東京

高齢者 C 型慢性肝炎に対する Telaprevir/PEG-IFN/RBV 三剤併用療法、藤原圭、新海登、遠藤美生、飯尾悦子、松波加代子、野尻俊輔、田中靖人、城卓志、第 40 回日本肝臓学会西部会 平成 25 年 12 月 6 日 長良川国際会議場 岐阜

Suppressive genes expressions of interferon signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells associated with IL28B genetic variants and virological response to PEG-IFN, RBV plus NS3/4 protease inhibitor. Kentaro Matsura, Sayuki Iijima, Tsunamasa Watanabe, Etsuko Iio, Mio Endo, Noboru Shinkai, Kei Fujiwara, Shunsuke Nojiri, Takashi Joh, Yasuhito Tanaka. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.1-5, 2013, Washington, USA.

Analysis of novel complex structural variants in hepatitis B virus. Kei Fujiwara, Noboru Shinkai, Shunsuke Nojiri, Mio Endo, Etsuko Iio, Takashi Joh. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.1-5, 2013, Washington, USA.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし