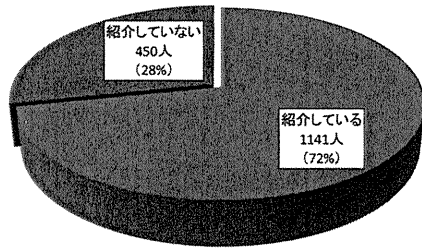


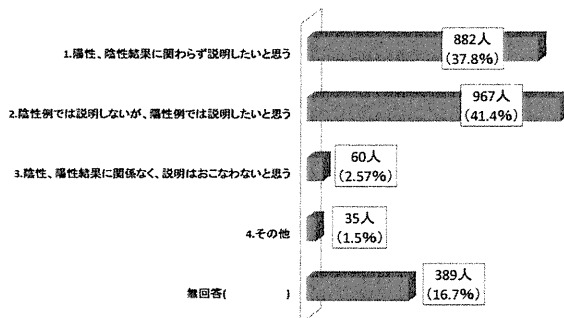
問9-2.問7.で陽性の結果を説明されている方(7-1)にお尋ねします。消化器病専門医、肝臓専門医に、その患者さんを紹介されていますか(N=1591)
※有効回答者の集計



問 10-1：今後の方針についてお尋ねします。
手術や観血的処置などの事前検査として、肝疾患以外の患者に肝炎検査を行い、その結果が分かった場合

2,333人中、陽性、陰性結果に関わらず説明したいと思う 882人 (37.8%)、陰性例では説明しないが、陽性例では説明したいと思う 967人 (41.4%)、陰性、陽性結果に関係なく、説明は行わないと思う 60人 (2.57%)、その他 35人 (1.5%)、無回答 389人 (16.7%) であった。

問10-1.今後の方針についてお尋ねします。手術や観血的処置などの事前検査として、肝疾患以外の患者に肝炎検査をおこない、その結果が分かった場合(N=2333)

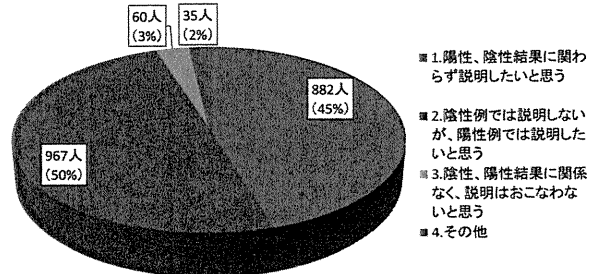


問 10-1：今後の方針についてお尋ねします。
手術や観血的処置などの事前検査として、肝疾患以外の患者に肝炎検査を行い、その結果が分かった場合 ※有効回答者の集計

2,333人中、陽性、陰性結果に関わらず説明したいと思う 882人 (45%)、陰性例では説明

しないが、陽性例では説明したいと思う 967人 (50%)、陰性、陽性結果に関係なく、説明は行わないと思う 60人 (3%)、その他 35人 (2%) であった。

問10-2.今後の方針についてお尋ねします。手術や観血的処置などの事前検査として、肝疾患以外の患者に肝炎検査をおこない、その結果が分かった場合(N=1946)
※有効回答者の集計



別紙 6

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）
 総括研究報告書

病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる
 相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究

本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究

研究代表者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 臨床研究センター長

研究要旨 1980年から2013年までの過去34年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加34施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,766例で、うちA型が1,633例（34.3%）、B型が1,394例（29.2%）、C型が420例（8.8%）、非A非B非C型肝炎が1,319例（27.7%）であった。

2000-2009年の期間内の頻度は、A型16.3%、B型38.0%、C型9.2%、非A非B非C型36.6%であり、B型と非A非B非C型が大勢を占める状況にあった。2010-2012年の3年間においては261例の登録、A型33例（12.6%）、B型112例（42.9%）、C型33例（12.6%）、非A非B非C型83例（31.8%）であった。そして今回登録された2013年単年は87例の登録があり、A型9例（10.3%）、B型31例（35.6%）、C型11例（12.6%）、非A非B非C型36例（41.3%）であった。

A型肝炎の発生に関しては1983年（162例）と1990年（187例）に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にある。ただし2007年から2009年の3年間は毎年10例未満であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例、2013年9例の発生数であった。

1980年から2010年までの期間のE型肝炎の頻度は、非A非B非C型肝炎の6.0%（59/983）であったが、2011年非A非B非C型肝炎の11.5%（3/26）、2012年非A非B非C型肝炎の11.1%（3/27）、2013年非A非B非C型肝炎の20.6%（7/34）であった。

B型肝炎の中で、いわゆる欧米型B型肝炎（Gt A）の発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3%（23/44）、2008年54.8%（23/42）と50%以上の頻度であったが、2009年は40.8%（20/49）、2010年は33.3%（14/42）、2011年は40.7%（11/27）、2012年31.7%（13/40）であったが、2013年79.3%（23/29）であった。

研究組織 各施設代表者（H26年1月時点）

大原 行雄	北海道医療センター
眞野 浩	仙台医療センター
上司 裕史	東京病院
小松 達司	横浜医療センター
古田 清	まつもと医療センター
太田 肇	金沢医療センター
三田 英治	大阪医療センター
高野 弘嗣	呉医療センター
山下 晴弘	岡山医療センター
林 亨	四国こどもとおとなの医療センター
佐藤 丈頭	小倉医療センター
中牟田 誠	九州医療センター

室 豊吉	大分医療センター
平田 啓一	災害医療センター
二上 敏樹	西埼玉中央病院
中村 陽子	相模原病院
島田 昌明	名古屋医療センター
米田 俊貴	京都医療センター
肱岡 泰三	大阪南医療センター
有尾 啓介	嬉野医療センター
高橋 正彦	東京医療センター
山本 哲夫	米子医療センター
杉 和洋	熊本医療センター
酒井 浩徳	別府医療センター
西村 英夫	旭川医療センター

正木 尚彦	国立国際医療研究センター 国府台病院
加藤 道夫	南和歌山医療センター
竹崎 英一	東広島医療センター
蒔田 富士雄	西群馬病院
高木 均	高崎総合医療センター
平嶋 昇	東名古屋病院
牧野 泰裕	岩国医療センター
吉澤 要	信州上田医療センター
富澤 稔	下志津病院
研究協力者	
山崎 一美	長崎医療センター

A. 研究目的

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして急性肝炎の疫学、発生状況を調査する。また、いわゆる原因不明とされる非A非B非C型急性肝炎におけるE型肝炎感染の実態を明らかにするとともに、最近、本邦で発生増加が懸念されている欧米型B型肝炎 (genotype A) の発生状況、頻度を明らかにする目的で検討をおこなう。

B. 研究方法

全国34施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして

多施設共同研究をおこなう。各施設に急性肝炎として入院した患者の症例登録をおこない、各起因ウイルス別に発生頻度を調査する。急性肝炎の分類としては、感染経路から、散发性と輸血後の2群に分類し、また起因ウイルス分類としては、A型、B型、C型、非A非B非C型肝炎の4群に分類した。また、E型肝炎は非A非B非C型急性肝炎の患者血清からHEV抗体測定した。なおHEV-RNAの検出、塩基配列決定は2013年登録例はまだ行っていない。HBV genotypeはEIA法で行った。

本研究は「疫学研究のための倫理指針」および「個人情報保護法」を順守し、患者への研究協力の説明と同意は、書面にて遂行した。

C. 研究結果

散发性急性肝炎の頻度

1980年から2013年までの過去34年間に、本研究参加ネットワーク施設内で、散发性急性肝炎として登録された症例数は4,766例で、うちA型が1,633例 (34.3%)、B型が1,394例 (29.2%)、C型が420例 (8.8%)、非A非B非C型肝炎が1,319例 (27.7%)であった (表1)。

表1. 散发性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2013年, 34施設)

年	A型	B型	C型	非ABC型	計	年	A型	B型	C型	非ABC型	計
80	44 (30.6)	55 (38.2)	16 (11.1)	29 (20.1)	144	97	49 (43.4)	25 (22.1)	9 (8.0)	30 (26.5)	113
81	50 (33.4)	42 (28.0)	17 (11.3)	41 (27.3)	150	98	30 (21.9)	37 (27.0)	7 (5.1)	63 (46.0)	137
82	37 (28.2)	55 (42.0)	13 (9.9)	26 (19.8)	131	99	52 (43.3)	27 (22.5)	7 (5.8)	34 (28.3)	120
83	162 (57.7)	51 (18.1)	16 (5.7)	52 (18.5)	281	00	15 (17.7)	34 (39.0)	8 (9.2)	30 (35.3)	87
84	57 (32.8)	66 (37.9)	9 (5.2)	42 (24.1)	174	01	39 (30.0)	45 (34.6)	17 (13.1)	29 (22.3)	130
85	33 (20.9)	51 (32.3)	18 (11.4)	56 (35.4)	158	02	45 (38.5)	29 (24.8)	8 (6.8)	35 (29.9)	117
86	65 (33.5)	54 (27.8)	21 (10.8)	54 (27.8)	194	03	23 (22.5)	31 (30.4)	12 (11.8)	36 (35.3)	102
87	31 (17.9)	62 (35.8)	18 (10.4)	62 (35.8)	173	04	14 (11.0)	60 (47.2)	11 (8.7)	42 (33.1)	127
88	86 (45.3)	46 (24.2)	17 (8.9)	41 (21.6)	190	05	12 (9.8)	39 (34.8)	8 (7.1)	53 (47.3)	112
89	122 (51.9)	47 (20.0)	16 (6.8)	50 (21.3)	235	06	19 (17.8)	49 (45.8)	11 (10.3)	28 (26.2)	107
90	187 (65.8)	39 (13.7)	14 (4.9)	44 (15.5)	284	07	6 (5.9)	49 (48.0)	7 (6.9)	40 (39.2)	102
91	115 (55.8)	37 (18.9)	15 (7.3)	37 (18.0)	204	08	5 (4.6)	45 (41.7)	6 (5.6)	52 (48.1)	108
92	77 (54.6)	27 (19.1)	9 (6.4)	28 (19.9)	141	09	8 (7.0)	53 (46.1)	17 (14.8)	37 (32.2)	115
93	84 (52.8)	27 (17.0)	16 (10.1)	32 (20.1)	159	10	21 (19.6)	44 (41.1)	11 (10.3)	31 (29.0)	107
94	64 (49.6)	23 (17.8)	13 (10.1)	29 (22.5)	129	11	6 (8.6)	27 (38.6)	11 (15.7)	26 (37.1)	70
95	40 (33.6)	24 (20.2)	17 (14.3)	38 (31.9)	119	12	6 (7.4)	41 (50.6)	11 (9.9)	26 (32.1)	84
96	20 (26.7)	22 (29.3)	3 (4.0)	30 (31.9)	75	13	9 (10.3)	31 (35.6)	11 (12.6)	36 (41.3)	87
						計	1633 (34.3)	1394 (29.2)	420 (8.8)	1319 (27.7)	4766

A型肝炎の頻度

1980-1989年(I期)、1990-1999年(II期)、2000-2009年(III期)の3期に区分して、A型肝炎の発生頻度をみるとI期では37.5%、II期では48.5%であったが、III期では16.8%と減少していた。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、それ以後は減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例、2013年9例の発生を認めた(図1)。

2000年以後の頻度

III期での起因ウイルス別の頻度は、A型16.3%、B型38.0%、C型9.2%、非A非B非C型36.6%であったのに対し、2010年は107例の登録があり、A型21例(19.6%)、B型44例(41.1%)、C型11例(10.3%)、非A非B非C型31例(29.0%)。2011年は70例の登録があり、A型6例(8.2%)、B型27例(37.0%)、C型11例(15.1%)、非A非B非C型29例(39.7%)。2012年は84例の登録があり、A型6例(7.4%)、B型41例(50.6%)、C型11例(9.9%)、非A非B非C型26例(32.1%)。そして2013年は87例の登録がありA型9例(10.3%)、B型31例(35.6%)、C型11例(12.6%)、非A非B非C型36例(41.3%)であった。B型、非A非B非C型が大勢を示す傾向は変わらなかった(図1)。

輸血後急性肝炎

1980年から2013年までの過去34年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は293例で、うちB型が24名(7.9%)、C型が207例(70.9%)、非A非B非C型が62例(21.2%)であった。2009年に1例、輸血後

C型肝炎症例が登録されたが、輸血後6か月以内に発生した肝炎で輸血以外の感染経路で感染したことが確認されている例であった(表2、図2)。2011年は1例、C型急性肝炎+de novo B型肝炎例+CMVなどの重複感染例が報告された。2012年はB型急性肝炎が報告された。この症例は血液疾患を基礎疾患として末梢血幹細胞移植後に輸血製剤を投与し、これにより感染したと報告された。2013年はC型急性肝炎が報告された。心臓弁膜症の手術を受けた際、輸血を受けたが、献血者15名を精査するもいずれもHCVRNAは検出されなかった。またそのうちの6名は再献血でHCV陽転なしとの報告を受けている。

E型肝炎

本研究参加ネットワーク施設内で2013年までに非A非B非C型急性肝炎と診断した1,319例中、1019例で初診時血清を用いてHEV抗体を測定した。その結果、68例(非A非B非C型肝炎の6.7%)はIgM-HEV抗体陽性を示したことから、この68例をE型急性肝炎例と診断した(表3)。68例の内訳は、男性59名(86.8%)、女性9名(13.2%)と男性に多く、年齢層では10代2名、20代4名、30代10名、40代14名、50代19名、60代9名、70代10名、80代1名で、40代と50代をあわせると48.5%(33/68)の頻度であった。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、2004年以後、増加傾向にあり、特に2009年は29.0%(9/31)と頻度、件数ともに増加した。2011年非A非B非C型肝炎の11.5%(3/26)、2012年非A非B非C型肝炎の11.1%(3/27)、2013年非A非B非C型肝炎の20.6%(7/34)であった。

図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移
1980年-2013年 (N=4,766、34施設)

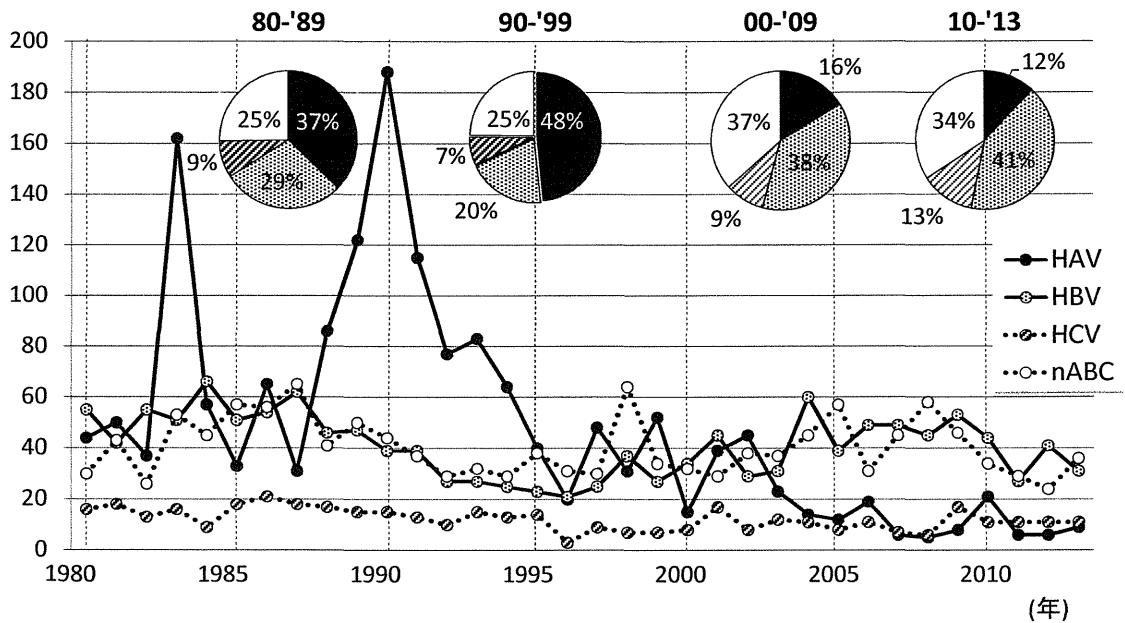


表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移 (1980-2013年, 34施設)

年	B型	C型	非ABC型	計	年	B型	C型	非ABC型	計
80	0	14	6	20	97	1	0	0	1
81	3	19	3	25	98	0	1	2	3
82	4	13	3	20	99	0	0	0	0
83	2	15	10	27	00	1	1	1	3
84	2	19	4	25	01	0	0	0	0
85	0	15	8	23	02	0	1	0	1
86	2	20	7	29	03	0	1	0	1
87	1	17	2	20	04	0	0	0	0
88	3	28	3	34	05	0	0	0	0
89	1	22	4	27	06	0	0	0	0
90	2	8	2	12	07	0	0	0	0
91	0	7	1	8	08	0	0	0	0
92	0	1	5	6	09	0	1	0	1
93	0	1	1	2	10	0	0	0	0
94	0	0	0	0	11	0	1	0	1
95	1	1	0	2	12	1	0	0	0
96	0	0	0	0	13	0	1	0	0
計	24	207	62	293					
	(7.9)	(70.9)	(21.2)	(100.0)					

図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移
1980-2013年 (N=293, 34施設)

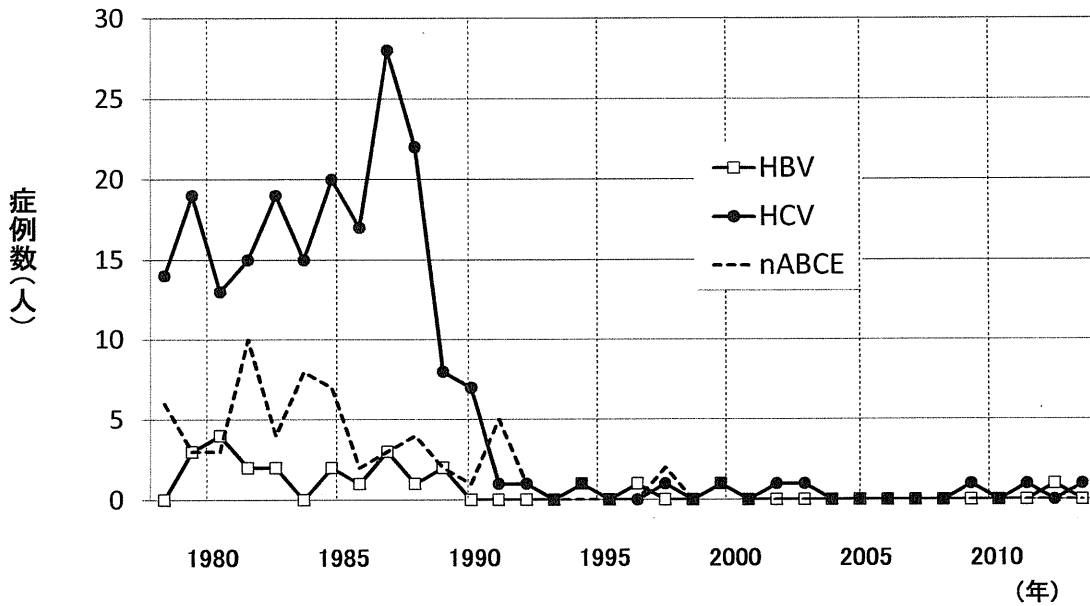


表3. 1980年 - 2013年当研究班で集積されたE型肝炎68例の詳細(34施設)

No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt
1	1980	74	男	長崎	不明	不明	通常型	ND
2	1981	51	男	横浜	不明	不明	通常型	ND
3	1981	38	男	長崎	不明	不明	通常型	ND
4	1983	48	男	横浜	不明	不明	通常型	ND
5	1984	39	男	横浜	不明	不明	通常型	ND
6	1984	35	男	横浜	不明	不明	通常型	ND
7	1984	46	男	長崎	不明	不明	通常型	ND
8	1985	73	男	習志野	不明	不明	通常型	ND
9	1986	62	男	相模原	不明	不明	通常型	ND
10	1986	21	女	習志野	不明	不明	通常型	ND
11	1987	53	男	相模原	不明	不明	通常型	ND
12	1987	48	男	習志野	不明	不明	通常型	ND
13	1987	52	男	金沢	不明	不明	通常型	ND
14	1992	55	男	習志野	国内感染	不明	通常型	ND
15	1996	45	女	横浜	国内感染	不明	通常型	3
16	1996	58	男	長崎	中国	不明	通常型	4
17	1998	45	男	横浜	タイ	不明	通常型	3
18	2000	51	女	横浜	国内感染	不明	通常型	3
19	2000	79	女	大分	国内感染 (横川吸虫)	不明	通常型	3
20	2002	26	男	東京(新宿)	ハンガリー	不明	通常型	1
21	2002	54	男	相模原	国内感染	不明	通常型	3
22	2002	52	男	大分	国内感染 (刺身好物)	不明	通常型	3
23	2003	22	男	東京(新宿)	インド	不明	通常型	1
24	2004	44	男	中国	不明	不明	通常型	4
25	2004	34	男	埼玉	国内感染	生牡蠣	通常型	3
26	2004	55	男	長崎	中国	なし	通常型	4
27	2005	52	男	長崎	国内感染	イシイ焼肉	通常型	3
28	2005	69	男	埼玉	国内感染	刺身類回	通常型	3
29	2005	55	男	大阪(南)	国内感染	不明	通常型	3
30	2005	54	男	東京(新宿)	中国	不明	通常型	4
31	2006	60	男	東京(新宿)	国内感染	生ブドウ	通常型	3
32	2006	50	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
33	2006	77	男	米子	国内感染	なし	通常型	3
34	2007	30	男	仙台	国内感染	なし	通常型	3
35	2007	56	男	東京(目黒)	国内感染	なし	通常型	4
36	2007	44	男	東京(清瀬)	国内感染	なし	通常型	3
37	2007	21	男	別府	ハンガリー	なし	通常型	1
38	2007	46	男	長崎	国内感染	なし	通常型	3
39	2008	63	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
40	2008	70	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
41	2008	49	男	相模原	中国	なし	通常型	4
42	2008	34	男	相模原	国内感染	なし	重症型	3
43	2008	18	男	別府	ハンガリー?国内?	不明	重症型	1
44	2008	18	男	別府	ハンガリー?国内?	不明	通常型	1
45	2009	72	男	埼玉	国内感染	イシイ焼肉	通常型	3
46	2009	77	男	埼玉	国内感染	不明	通常型	3
47	2009	37	男	東京(目黒)	ネパール?国内?	不明	通常型	1
48	2009	48	男	東京(立川)	国内感染	生牡蠣?生牛肉?	通常型	3
49	2009	42	男	東京(清瀬)	国内感染	なし	通常型	3
50	2009	56	男	相模原	国内感染	カ・イシイ	通常型	ND
51	2009	53	男	長崎	国内感染	生牡蠣??	通常型	3
52	2009	44	男	長崎	国内感染	イシイ焼肉	通常型	3
53	2009	47	男	長崎	国内感染	豚肉??	通常型	3
54	2010	37	男	仙台	アメリカ?国内?	なし	通常型	3
55	2010	68	男	金沢	国内感染	なし	通常型	3
56	2010	64	女	長崎	国内感染	なし	通常型	3
57	2011	61	男	札幌	国内感染	シカ肉	重症型	不明
58	2011	78	女	高崎	国内感染	なし	通常型	3
59	2011	61	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
60	2012	65	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
61	2012	73	男	旭川	国内感染	不明	劇症型	4
62	2012	30	女	国際医療	国内感染	なし	通常型	3
63	2013	42	男	高崎	国内感染	なし	通常型	未
64	2013	38	男	高崎	国内感染	なし	通常型	未
64	2013	53	女	東京病院	国内感染	イシイ焼肉	通常型	未
65	2013	77	男	東京病院	?	?	通常型	未
66	2013	59	女	名古屋	国内感染	生レバー	通常型	未
67	2013	88	男	長崎	国内感染	なし	通常型	ND
68	2013	51	男	まつもと	国内感染	鹿肉	通常型	未

HBV遺伝子型

2013年までにB型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある686例を対象としてHBV遺伝子型 (Gt) を検討した (表4)。686例中、Gt Aは197例 (28.7%)、GtBは57例 (8.3%)、GtCは429例 (62.4%)、Gt Dは1例 (0.1%)、Gt Eは1例 (0.1%)、Gt Gは1例 (0.1%) (gt Aとの共感染)、Gt Hは1例 (0.1%) 例であった。

Gtの頻度に関する年次推移について1991年から2009年の19年を1991-1999年、2000-2004年、2005-2009年の3期に区分して検討した。GtAの頻度は、順に7.6% (15/197)、23.1% (33/143)、42.3% (88/208) といずれも有意

に増加を示したが、GtBでは、順に6.1%、11.2%、9.6%で頻度としては増加しているも有意ではなかった。2010-2013年の4年間におけるgtAの頻度は44.2% (61/138)、gtBの頻度は6.5% (9/138) であった。特にGt A の頻度は、2000年前後以後急速に増加している印象がみられ、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であった。その後2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は40例で32.5% (13/40) といずれも50%以下を推移していた。そして2013年は79.3% (23/29) とこれまでで最も高い割合を示した。

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=686)

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	22	0	0	0	0	1	25
1995	2	2	18	0	0	0	0	0	22
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	18	1	0	0	0	0	22
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
2008	23	3	16	0	0	0	0	0	42
2009	20	5	24	0	0	0	0	0	49
2010	14	1	27	0	0	0	0	0	42
2011	11	1	15	0	0	0	0	0	27
2012	13	5	22	0	0	0	0	0	40
2013	23	2	4	0	0	0	0	0	29
計	197	57	429	1	1	0	1	1	686
(%)	(28.7)	(8.3)	(62.4)	(0.1)	(0.1)	(0.0)	(0.1)	(0.1)	

*1例検出不可

D. 考察

過去34年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、A型肝炎の発生頻度を軸に、徐々に変化している。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めしたが、それ以後は減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数

であったが、2010年は21例の発生を認め直近の過去3年間に比較すると、やや増加していた。2010年のA型肝炎の小流行は、1999年からの感染症研究所への届出数による感染症発生動向調査の結果とほぼ相関している。2008年以降、韓国ではA型肝炎の大規模流行が続いていることから、本邦への感染拡

大が懸念されたが、国立病院機構での発生頻度調査でも、2010年のA型肝炎発生はいわゆる小流行にとどまり、大流行には至っていなかった。なお、2011年、2012年、2013年のA型肝炎の発生数はそれぞれ6例、6例、9例で、流行は確認されなかった。しかしながら、A型肝炎ウイルスの感染力は極めて強く、戦後生まれの日本人の多くが中和抗体であるHA抗体を保有していないことから、今後、衛生環境の変化、食物の流通状況の変化によっては、流行する可能性があり、今後もその発生状況に注意を払う必要がある。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、図3に示すように2004年以後、増加傾向にあり、特に2009年は9例の発生数であったが、2011年、2012年はそれぞれ3例であったが、2013年は7例の発生を認めた。北海道のE型急性肝炎の発生頻度に関して、1998年から2008年までの期間の札幌市内3施設での集計報告では2001年をピークに減少傾向にあることが報告されているが、国立病院機構での集計は、北海道以外の地域を主体とする調査である。北海道以南においては、最近においても散発的E型肝炎が発生し、E型感染が終息していないことを示しており、今後の発生動向に引き続き、注意する必要がある。

いわゆる欧米型B型肝炎 (GtA) の発生に関しては、2000年以後、急速に増加している傾向を認め、関東、関西といった都会から地方へと徐々に日本国中に拡散しつつある状況を本研究班の成果として報告してきた。特にHBV/GtA の頻度は、2000年前後以後急速に増加している印象がみられ、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であったが、それ以後、2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は31.7% (13/40) とやや低下していたが、2013年は79.3% (23/29) と件数、割合とも増加した。今後もわが国においてHBV/GtA の新規感

染者の動静については、本研究班で観測を継続していく。

HBV/GtAは、本来わが国には存在しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と考えられている。成人例でもGtA のB型急性肝炎例の10%は慢性化することが示唆されている。もっとも効果的な感染予防方法は、ワクチン接種であり、ハイリスク者に対しては早急な対策が必要であると考えられた。

E. 結論

1980年から2013年までの過去34年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加34施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,766例で、うちA型が1,633例 (34.3%)、B型が1,394例 (29.2%)、C型が420例 (8.8%)、非A非B非C型肝炎が1,319例 (27.7%) であった。

2000-2009年の期間内の頻度は、A型16.8%、B型39.2%、C型9.5%、非A非B非C型34.5%であり、B型と非A非B非C型が大勢を占める状況にあった。2010-2013年の4年間においては304例の登録、A型42例 (12.1%)、B型143例 (41.1%)、C型44例 (12.6%)、非A非B非C型119例 (34.2%) であった。そして今回登録された2013年単年は89例の登録があり、A型9例 (10.1%)、B型31例 (34.8%)、C型12例 (13.5%)、E型7例 (7.9%) 非A非B非C非E型28例 (31.5%)、HEVが未検索の非A非B非C型1例 (1.1%)、de novo HBV1例 (1.1%) であった。

A型肝炎の発生に関しては1983年 (162例) と1990年 (187例) に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にある。ただし2007年から2009年の3年間は毎年10例未満であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例、2013年9例の発生数であった。

1980年から2011年までの期間のE型肝炎の頻度は、非A非B非C型肝炎の6.0%

(59/983)であったが、2011年非A非B非C型肝炎の11.5% (3/26)、2012年非A非B非C型肝炎の11.1% (3/27)、2013年非A非B非C型肝炎の20.6% (7/34)であった。

B型急性肝炎の中で、いわゆる欧米型B型肝炎 (Gt A) の発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であった。その後2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は40例で32.5% (13/40) といずれも50%以下を推移していたが、2013年は79.3% (23/29) とこれまでで最も高い割合を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi 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*. 2014 Jan 59 (1) :89-97.
- 2) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res*. 2013 Sep 6.
- 3) 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.

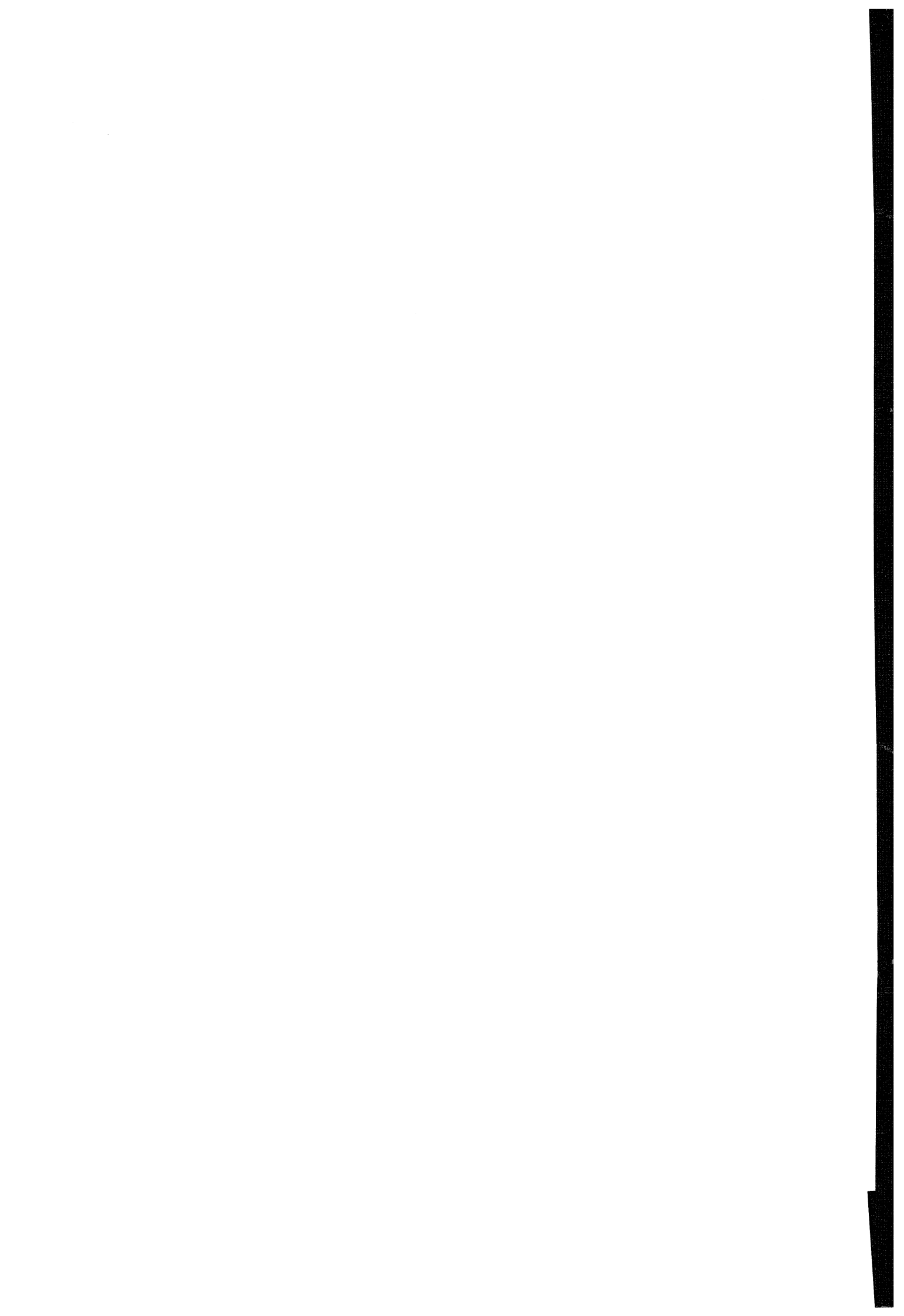
- 4) 八橋 弘, 玉田陽子, 山崎一美, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛. 特集/肝炎から肝硬変・肝癌まで, ウイルス性急性肝炎の診療. *臨牀と研究* 90 (2) : 13-18, 2013.2.
- 5) 八橋 弘. 疾患編, 第IX章 肝疾患, ①急性肝炎 (A型肝炎, B型肝炎, C型肝炎, D型肝炎, E型肝炎). 肝臓専門医テキスト. 日本肝臓学会編集, 南江堂, 東京, pp.186-190, 2013.3.30, 497頁
- 6) 八橋 弘. VI 肝疾患 急性肝炎 (B型). 治療過程で一目でわかる 消化器薬物療法 STEP 1・2・3. 一瀬雅夫, 岡 政志, 持田智編集, メジカルビュー社, 東京, pp.154-158, 2013.4.1, 303頁
- 7) 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・檜田博史編集, 医学書院, 東京, pp.363-366, 2013.10.15.

2. 学会発表

- 1) <ワークショップ>全国国立病院による定点観測から明らかになったB型急性肝炎の変遷. 山崎一美, 玉田陽子, 八橋 弘. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島, 2013.3.21-23.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



201333009B (2/2)

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(肝炎関係研究分野)

病態別の患者の実態把握のための調査および
肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成
のための研修プログラム策定に関する研究

平成23年度～25年度

総合研究報告書
(2/2)

論 文 集

研究代表者

八 橋 弘

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(肝炎関係研究分野)

病態別の患者の実態把握のための調査および
肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成
のための研修プログラム策定に関する研究

平成23年度～25年度

総合研究報告書
(2/2)

論 文 集

研究代表者

八 橋 弘

平成 26(2014)年 3 月

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Migita K, Nakamura M, Abiru S, Jiuchi Y, Nagaoka S, Komori A, Hashimoto S, Bekki S, Yamasaki K, <u>Komatsu T</u> , Shimada M, <u>Kouno H</u> , <u>Hijioka T</u> , Kohjima M, <u>Nakamuta M</u> , Kato M, Yoshizawa K, <u>Ohta H</u> , Nakamura Y, Takezaki E, Nishimura H, <u>Sato T</u> , Ario K, Hirashima N, Oohara Y, Naganuma A, <u>Muro T</u> , Sakai H, <u>Mita E</u> , <u>Sugi K</u> , Yamashita H, Makita F, <u>Yatsuhashi H</u> , Ishibashi H, Yasunami M.	Association of STAT4 Polymorphisms with Susceptibility to Type-1 Autoimmune Hepatitis in the Japanese Population.	PLoS One.	8(8)	e71382	2013
Aiba Y, Harada K, Komori A, Ito M, Shimoda S, Nakamura H, Nagaoka S, Abiru S, Migita K, Ishibashi H, Nakanuma Y, Nishida N, Kawashima M, Tokunaga K, <u>Yatsuhashi H</u> , Nakamura M.	Systemic and local expression levels of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis.	Liver Int.			2013
Inamine T, Higa S, Noguchi F, Kondo S, Omagari K, <u>Yatsuhashi H</u> , Tsukamoto K, Nakamura M.	Association of genes involved in bile acid synthesis with the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Gastroenterol Hepatol.	48(10)	1160-70	2013
Fujino T, Aoyagi Y, Takahashi M, Yada R, Yamamoto N, Ohishi Y, Nishiura A, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, <u>Nakamuta M</u> , Enjoji M.	Association of ITPA polymorphism with outcomes of peginterferon- α plus ribavirin combination therapy.	World J Gastrointest Pharmacol Ther.	4(3)	54-60	2013
Ogawa E, Furusyo N, <u>Nakamuta M</u> , Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group.	Clinical milestones for the prediction of severe anemia by chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy.	J Hepatol.	59(4)	667-74	2013

Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group.	Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C.	J Hepatol.	59(2)	205-12	2013
Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group.	Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study.	J Hepatol.	58(3)	495-501	2013
Yokoyama S, Takahashi S, Kawakami Y, C. Nelson Hayes, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K.	Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: A randomized controlled trial.	J Viral Hepatitis.			
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(1)	89-97	2014
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)	1375-80	2013
正木尚彦, 斎藤英胤, 朝比奈靖浩.	鼎談：ウイルス性肝炎はまだまだなくなる。	成人病と生活習慣病	43(11)	1287-304	2013
平嶋 昇, 小林慶子, 高橋宏尚, 喜田裕一, 久野剛史, 横井美咲, 斎藤雅之, 龍華庸光, 都築智之, 島田昌明, 岩瀬弘明.	原因不明のHBV再活性化を疑う高齢2症例.	医療	67(2)	70-8	2013

Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, <u>Nakao K.</u>	Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease.	Liver Int.			2013
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, <u>Yatsuhashi H, Nakao K.</u>	Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma.	Med Sci Monit.	19	742-50	2013
Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, <u>Nakao K.</u>	Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation.	J Gastroenterol Hepatol.	28(7)	1217-22	2013
<u>Nakao K, Ichikawa T.</u>	Recent topics on α -fetoprotein.	Hepatol Res.	43(8)	820-5	2013
Xu K, Lee F, Gao SJ, Chung JE, <u>Yano H, Kurisawa M.</u>	Injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogels incorporating interferon-alpha2a for liver cancer therapy.	J Control Release.	166(3)	203-10	2013
Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H, <u>Yano H.</u>	SP cell fractions from HCC cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of CSCs.	J Gastroenterol Hepatol.			2013
Kusano H, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Ueda K, <u>Yano H.</u>	Antiproliferative effects of sorafenib and pegylated IFNalpha2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo.	Int J Oncol.	42(6)	1897-903	2013
Kusano H, Akiba J, Ogasawara S, Sanada S, Yasumoto M, Nakayama M, Ueda K, Kurita T, Todoroki K, Umeno Y, Nakashima O, <u>Yano H.</u>	Pegylated Interferon-alpha2a Inhibits Proliferation of Human Liver Cancer Cells In Vitro and In Vivo.	PLoS One.	8(12)	e83195	2013
Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, <u>Yano H.</u>	Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody.	Hepatol Res.			2013

Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Tanikawa K, Takenaka M, Nakayama M, Kondo R, Nomura Y, Koura K, Ueda K, Sanada S, Naito Y, Yamaguchi R, <u>Yano H.</u>	Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification.	Am J Surg Pathol.	37(4)	496-505	2013
Bae SK, <u>Yatsuhashi H.</u> , 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.	18 (12)	CR698-705	2012
Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, <u>Yatsuhashi H.</u> , 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
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, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, <u>Yatsuhashi H.</u> , 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
Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, <u>Nakamuta M.</u> , Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, <u>Nakao K.</u> , Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y,	Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population.	Am J Hum Genet.	91 (4)	721-8	2012

Harada K, Migita K, Ito M, <u>Yatsushashi H</u> , Fukushima N, Ota H, <u>Komatsu T</u> , Saoshiro T, <u>Ishida J</u> , <u>Kouno H</u> , Kouno H, <u>Yagura M</u> , <u>Kobayashi M</u> , <u>Muro T</u> , <u>Masaki N</u> , <u>Hirata K</u> , Watanabe Y, Nakamura Y, <u>Shimada M</u> , Hirashima N, <u>Komeda T</u> , <u>Sugi K</u> , Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H.					
Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazaki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, <u>Yatsushashi H</u> , Izumi N, Kudo M, for the RETRY Study Group.	Retreatment with Peginterferon α -2a + Ribavirin in Patients Who Failed Previous Peginterferon α -2b+Ribavirin Combination Therapy.	Dig Dis.	30 (6)	554-60	2012
Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, <u>Nakao K</u> , <u>Yatsushashi H</u> , Ishibashi H, Yasunami M.	HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.	Transl Res.	160 (6)	443-4	2012
Kani S, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, <u>Yatsushashi H</u> , Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, Mizokami M.	Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay.	Microbiol Immunol.	56 (5)	318-23	2012
Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, <u>Yagura M</u> , <u>Ohta H</u> , <u>Shimada M</u> , <u>Mita E</u> , <u>Hijioka T</u> , Yamashita H, Takezaki E, <u>Muro T</u> , Sakai H, <u>Nakamuta M</u> , Abiru S, Komori A, Ito M, <u>Yatsushashi H</u> , Nakamura M, Ishibashi H; the Japanese NHO-Liver-network study group.	Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study).	Liver Int.	32 (5)	837-44	2012

Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, <u>Yatsuhashi H</u> , Izumi N.	Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.	Antivir Ther.	17 (1)	35-43	2012
Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, <u>Yatsuhashi H</u> , 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.	42 (2)	139-49	2012
Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, Tanaka Y, <u>Nakamuta M</u> .	Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C.	J Med Virol.	85 (2)	250-60	2013
Kotoh K, Fukushima M, Horikawa Y, Yamashita S, Kohjima M, <u>Nakamuta M</u> , Enjoji M.	Serum albumin is present at higher levels in alcoholic liver cirrhosis as compared to HCV-related cirrhosis.	Exp Ther Med.	3 (1)	72-5	2012
Enjoji M, Kohjima M, Kotoh K, <u>Nakamuta M</u> .	Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: metabolic strategies for antiviral treatments.	Int J Hepatol.			2012
Oze T, Hiramatsu N, <u>Mita E</u> , Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T.	A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	Hepatol Res.	43 (1)	35-43	2013
Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, <u>Mita E</u> , Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T.	Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection.	J Gastroenterol.	48(5)	660-70	2013

Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, <u>Mita E</u> , Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T.	Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines.	J Gastroenterol.	48(4)	535-43	2013
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, <u>Mita E</u> , 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.	7 (6)		2012
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, <u>Mita E</u> , 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.	13		2012
Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Nakamuta M</u> , <u>Shimada M</u> , <u>Ohta H</u> , <u>Satoh T</u> , Kato M, <u>Hijioka T</u> , Takano H, <u>Komeda T</u> , <u>Yagura M</u> , Mano H, Watanabe Y, <u>Kobayashi M</u> , <u>Mita E</u> .	Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	42 (12)	1168-74	2012