

F. 知的財産権の出願・登録状況

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

「肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票データベースの解析」

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

**研究要旨：**正木班の全体研究「C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」において、北海道・東北圏のインターフェロン(IFN)治療の完遂率および持続的ウイルス学的著効(SVR)率はわずかではあるが他の地方圏よりも有意に低い、その原因は明らかでない。肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票から国事業対象の根治的な IFN 治療を行っている受給者以外の慢性肝炎、肝硬変・肝癌の医療助成受給者のデータベースを作成した。C型肝炎の46%がIFN少量長期投与を受けており、このIFN少量長期投与群はされていない群よりも有意に血清ALTが抑制されていた。また、肝硬変・肝癌受給者のデータベースを作成し、その社会活動・日常生活状況を明らかにした。

**研究協力者**

大竹孝明 旭川医科大学臨床消化器・肝臓学  
診療連携講座 特任教授  
澤田康司 旭川医科大学病院第三内科  
特任助教

《肝炎助成北海道単独事業臨床調査個人票  
のデータベース化》

**A. 研究目的**

北海道の肝炎医療助成制度は国事業とは別に北海道単独事業としての「ウイルス性肝炎進行防止対策事業」がある。本肝炎医療助成の対象はB・C型肝炎の国事業の医療助成対象外の一部をカバーしている。慢性肝炎では、① ALT値が施設基準値の2倍以上、② IFN少量長期投与、③ SVRを目指すIFN治療終了後1年以内の患者である。また、肝硬変・肝癌へ進展した患者も対象となっている。助成内容は一医療機関ごとに入院44,400円/月、外来12,000円/月、保険調剤費なしとなっている。

本研究では北海道単独肝炎助成制度の新規および更新申請をデータベース化し、根治的抗ウイルス治療の不応・不応の慢性肝炎、肝硬変・肝癌患者の臨床像・受療状況の実態を調査し、進行した肝炎患者に対する医療および生活状況の実態を把握する。慢性肝炎に関してはIFN少量長期投与を行っているC型慢性肝炎患者の治療効果に関して検証した。

**B. 研究方法**

平成25年度の北海道単独肝炎助成制度の

慢性肝炎、肝硬変・肝癌に対して新規および更新申請者で、本調査内容を理解し、同意した方を対象とし、臨床調査個人票をデータベース化した。調査項目は性別、年齢、患者居住2次医療圏、生活状況(社会活動・日常生活)、受診状況・臨床経過・治療状況、血液生化学データ(AST, ALT, GGT, ZTT,  $\gamma$ -glb)、ウイルスマーカー(HBs-Ag, HBV-DNA, HCV-Ab, HCV-RNA)、IFN治療歴、主治医2次医療圏である。

**C. 研究結果**

調査に同意した慢性肝炎の受給者は563例である。男性270例(48%)、女性292例(52%)、不明1例であった。(図1)年齢中央値は65歳であったが、約半数が生産年齢であった。(図2)

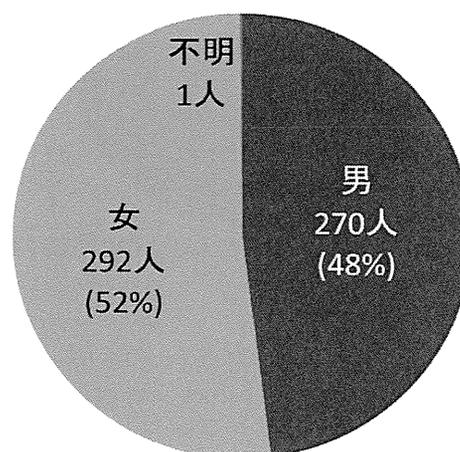


図1：調査対象の性別

根治的抗ウイルス治療の不応・不応の慢性肝炎患者の成因は B 型肝炎 36 人(6%)、C 型肝炎 522 人(93%)、B+C 重複肝炎 4 人(1%)で、ほとんどが C 型肝炎であった。(図 3)

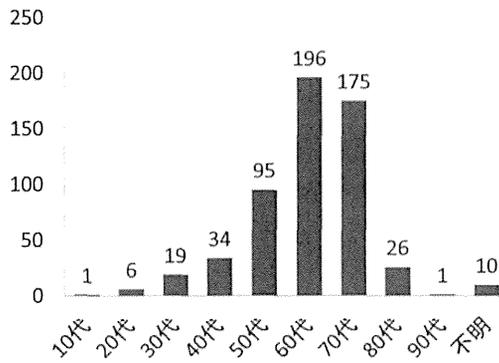


図 2 : 調査対象の年齢分布

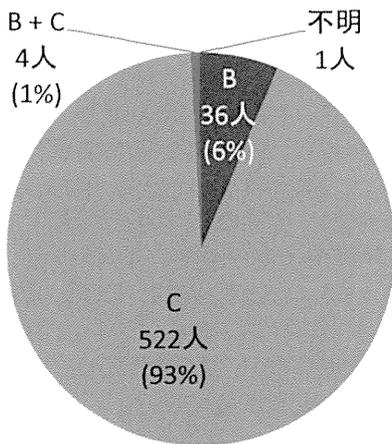


図 3 : 慢性肝炎の成因

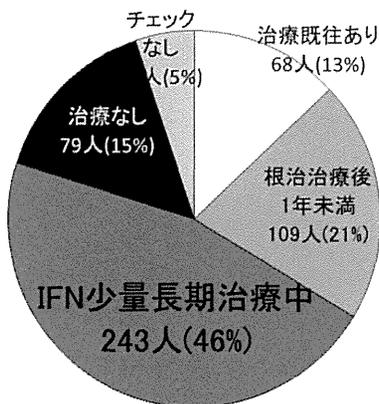


図 4 : C 型肝炎受給者の治療内容 (IFN 療法に関して)

この C 型肝炎患者の 243 例(46%)で IFN 少量長期が施行されていた。109 例(21%)が根治的インターフェロン治療後 1 年以内の症例で、この 80~90%は SVR になっていると考えられた。それ以外の IFN 治療既往あり(68 例、13%)、または治療既往のない症例(79 例、15%)は HCV が活動性のため何らかの肝庇護療法を行っている症例と考えられた。

IFN 少量長期投与群を肝庇護療法を行っている 1 年以上過去に IFN 治療既往あり、または IFN 治療既往のない群と比較すると有意に血清 ALT 値が抑制されており、ほとんどが SVR と考えられる IFN 治療後 1 年未満の群と差を認めなかった。(図 5)

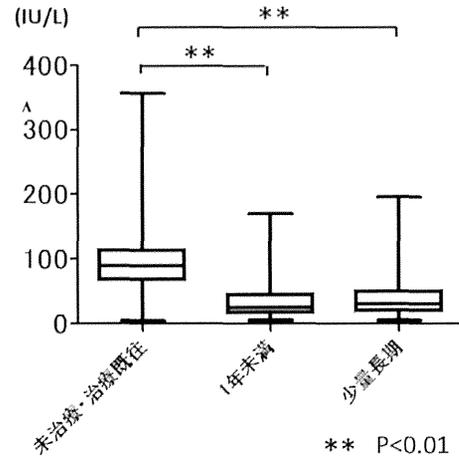


図 5 : 受給者の治療経過別血清 ALT 値

IFN 少量長期療法群では 154 例(63.4%)が平均 ALT 値  $\leq 40$  IU/L に維持されていた。(図 6)

次に肝硬変・肝癌の受給者調査票のデータベースを作成した。調査に同意した受給者は 2090 名であった。男性が 1079 名(52%)、女性が 1005 名(48%)であった。慢性肝炎受給者の年齢中央値が 65 歳であるのに対し、肝硬変・肝癌は 73 歳で、より高齢化が進んでいた。(図 7, 8)

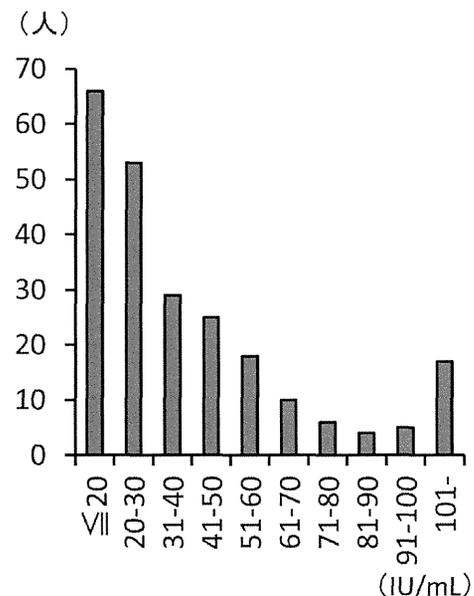


図 6 : IFN 少量長期投与群の血清 ALT 値の分布

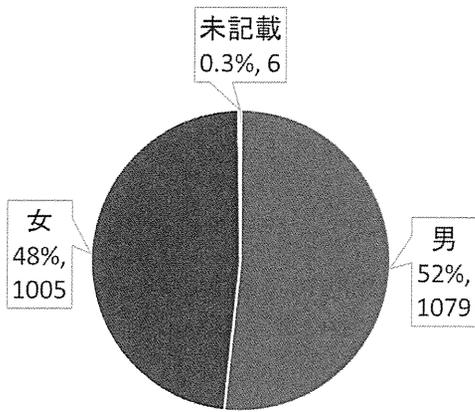


図 7 : 肝硬変・肝癌受給者の性別

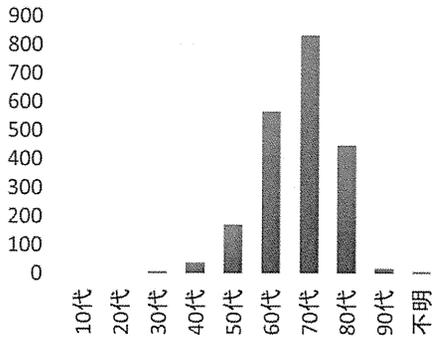


図 8 : 肝硬変・肝癌受給者の年齢分布

診断は肝硬変・肝硬変疑いが 46%、肝癌・肝癌疑い（肝硬変合併を含む）が 54%であった。（図 9）

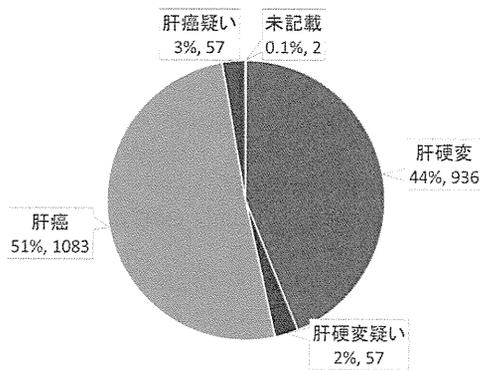


図 9 : 肝硬変・肝癌受給者の診断

B 型、C 型の比率に関しては HBs 抗原と HCV 抗体の結果から慢性肝炎と同様に約 9 割が HCV 関連で、約 1 割が HBV 関連と考えられた。（図 1 0、1 1）

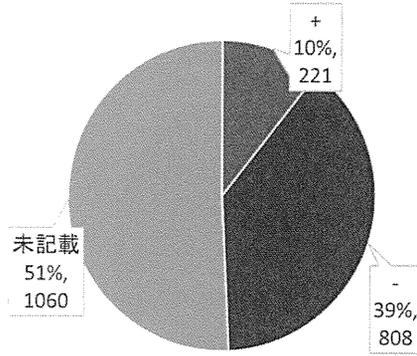


図 1 0 : HBs 抗原検査結果

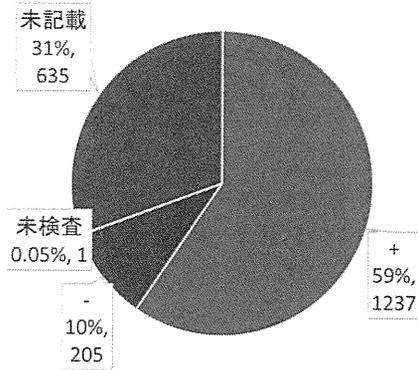


図 1 1 : HCV 抗体検査結果

慢性肝炎受給者では 8 割が就労・就学または家事労働をしていたが、肝硬変・肝癌でも 22%が就労・就学し、35%が家事労働を行っていた。（図 1 2）

慢性肝炎では 7 割が正常な日常生活を送っていたが、肝硬変・肝癌でも 53%が正常な日常生活を送っていた。しかし、独力で生活は送れているが、不自由であったり、部分的介助を要す人の割合が増加していた。

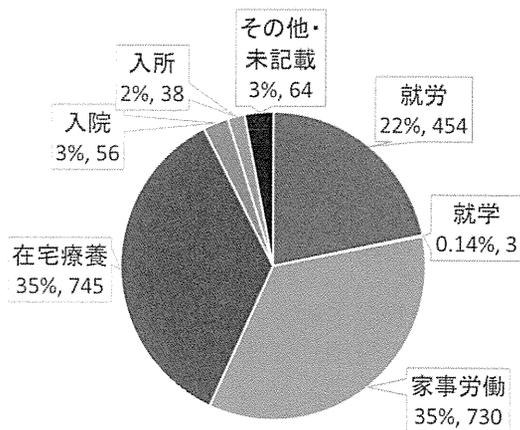


図 1 2 : 受給者の社会活動状況

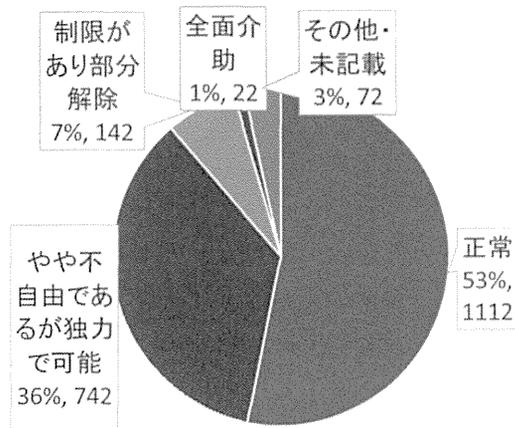


図13：受給者の日常生活状況

#### D. 考察

北海道の総面積は約8万3000km<sup>2</sup>で、日本総面積の22%を占め、東北6県と新潟県を合わせた面積に等しい。気候は年の1/3~1/2が冬で雪に閉ざされる。公共交通機関も不十分な地域が多い。この地理的に厳しい北海道の肝炎医療を3拠点病院と138施設の肝疾患専門医療機関が担っている。このような状況下で医療格差が存在するか実態を把握する必要がある。さらに問題点を踏まえた上でどのような対策が行えるか検討しなければならない。今回、我々は北海道単独肝炎助成制度の主にIFN不応・不応の慢性肝炎患者、肝硬変・肝癌に関して臨床調査個人票をデータベース化し、解析した。

これまでの報告ではPeg-IFN $\alpha$ 2aの少量長期療法によって線維化進展例には肝発癌リスクが抑制されるとされているが(Lok AS, et al. Gastroenterology 2009; Izumi N, et al. J Gastroenterol. 2013)、北海道単独事業の医療費助成によるIFN少量長期投与症例において、このような効果が上がっているかを検証した。

北海道単独事業で助成対象となっているC型慢性肝炎に対するIFN少量長期療法は154例(63.4%)がALT $\leq$ 40 IU/Lに低下させ、ALT値抑制によって肝発癌抑制に効果を上げていると推察された。北海道単独肝炎助成制度によるC型慢性肝炎IFN少量長期療法の成果が示された。

また、肝硬変・肝癌の医療費受給者は慢性肝炎受給者よりも高齢であった。57%は就労または家事労働を行っているが、44%が何らかの介助を要するか不自由を感じて生活している状況で、慢性肝炎よりもADLの低下が示唆された。

今後の課題としては、さらに、北海道単独

肝炎助成制度の慢性肝炎、肝硬変・肝癌個人調査票のデータベースを追跡調査し、その臨床像・受療状況・生活状況の実態を明らかにする必要があると考えられた。

#### E. 結論

- ① 根治的抗ウイルス治療の不応・不応の慢性肝炎患者の93%はC型肝炎であった。
- ② 243例(46%)でIFN少量長期が施行されていた。
- ③ 154例(63.4%)がALT $\leq$ 40 IU/Lに抑制されていた。
- ④ ウイルス性肝硬変・肝癌を対象とした北海道単独肝炎助成受給者2090名の更新時調査票をデータベース化した。
- ⑤ 9割がHCV関連で、57%が就労・就学・家事労働の社会活動を行っているが、44%が日常生活に不自由を感じたり、何らかの介助を必要としていた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Addo L, Tanaka H, Yamamoto M, Toki Y, Ito S, Ikuta K, Sasaki K, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Hepatic nerve growth factor induced by iron overload triggers defenestration in liver sinusoidal endothelial cells. Biochim Biophys Acta 2014;1852(1):175-83.
- 2) Hasebe T, Sawada K, Nakajima S, Maeda S, Abe M, Suzuki Y, Ohtake T, Hasebe C, Fujiya M, Kohgo Y. Effective control of relapsing disseminated intravascular coagulation in a patient with decompensated liver cirrhosis by recombinant soluble thrombomodulin. Intern Med 2014;53(1): 29-33.
- 3) Sasaki Y, Shimonaka Y, Ikuta K, Hosoki T, Sasaki K, Torimoto Y, Kanada H, Moriguchi Y, Kohgo Y. Hcpidin production in response to iron is controlled by monocyte-derived humoral factors. Int J Hematol 2014;99(1): 12-20.
- 4) Kawaguchi T, Shiraiishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(6): 1012-8.
- 5) Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. Upregulation of iron regulatory hormone

hepcidin by interferon a. J Gastroenterol Hepatol 2014;29(2): 387-94.

6) Sawada K, Ohtake T, Hasebe T, Abe M, Tanaka H, Ikuta K, Suzuki Y, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y. Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice. Hepatol Res 2014;44(8): 920-34.

## 2. 学会発表

### 1) 海外

1) Nakajima S, Ohtake T, Hasebe T, Sawada K, Abe M, Suzuki Y, Fujiya M, Kohgo Y. Usefulness of Acoustic Noninvasive Assessment of Liver Stiffness: Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for staging of liver fibrosis and differential diagnosis of hepatic tumor. The 65<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases. November 7-11, 2014, Boston.

2) Ohtake T, Tsuji K, Kawanishi T, Machida T, Takagi H, Mezawa S, Yazaki Y, Shinomura Y, Kohgo Y, Hokkaido Study Group of Portal Hypertension. A multicenter survey concerned with efficacy and safety of danaparoid sodium treatment against portal vein thrombosis. The 65<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases. November 7-11, 2014, Boston.

3) Tanaka H, Ohtake T, Addo L, Yamamoto M, Toki Y, Sawada K, Nakajima S, Hasebe T, Ikuta K, Sasaki K, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Iron-overload alters lipid metabolism and Ras signaling independent of oxidative stress in mouse liver tissue by whole RNA sequencing. The 65<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases. November 7-11, 2014, Boston.

### 2) 国内

1) 澤田康司、大竹孝明、中嶋駿介、阿部真美、藤谷幹浩、高後裕. Cathelicidin 誘導を介した脂肪酸の Toll-like receptors 発現誘導に関する検討. 第 100 回日本消化器病学会総会、東京、2014 年 4 月 23-26 日.

2) 中嶋駿介、阿部真美、澤田康司、大竹孝明、藤谷幹浩、高後裕. 超音波診断装置による肝線維化診断と MR elastography の使用経験. 第 100 回日本消化器病学会総会、東京、2014 年 4 月 23-26 日.

3) 阿部真美、中嶋駿介、澤田康司、長谷部千登美、大竹孝明、高後裕. 一地方都市のかかりつけ医を対象とした肝炎に関する意識調査 医療連携における問題点. 第 50 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 12「肝疾

患診療における医療連携の在り方」、東京、2014 年 5 月 29-30 日.

4) 田中宏樹、中嶋駿介、澤田康司、阿部真美、生田克哉、佐々木勝則、大竹孝明、鳥本悦宏、藤谷幹浩、高後裕. 鉄過剰が誘導するエネルギー代謝異常 トランスクリプトーム解析による肝発癌関連分子の探索. 第 50 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 9「肝障害における金属元素の役割」、東京、2014 年 5 月 29-30 日.

5) 澤田康司、中嶋駿介、阿部真美、大竹孝明、藤谷幹浩、高後裕. 北海道における IFN 少量長期療法施行 C 型慢性肝炎症例の臨床像～北海道単独肝炎助成制度からの解析～. JDDW2014、神戸、2014 年 10 月 24 日.

6) 中嶋駿介、澤田康司、阿部真美、大竹孝明、高後裕. 難治性肝性腹水に対するトルバプタンの治療効果. JDDW2014、神戸、2014 年 10 月 24 日.

7) Sawada K, Ohtake T, Hayashi H, Hasebe T, Nakajima S, Abe M, Fujii F, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y. Platelet count and Fib-4 score are useful for predicting hepatic fibrosis and evaluation of fibrosis improvement in hepatitis B virus infected patients treating with nucleoside/nucleotide analogues. The 11<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference, Hiroshima, Japan, Nov 20-21, 2014.

8) 大竹孝明、阿部真美、長谷部拓夢、中嶋駿介、澤田康司、井上充貴、鈴木康秋、長谷部千登美、藤谷幹浩、高後裕. 一地方自治体の肝炎医療に関するフィールドワーク研究. 第 40 回日本肝臓学会東部会、東京、2014 年 11 月 27-28 日.

9) 澤田康司、大竹孝明、林秀美、中嶋駿介、長谷部拓夢、阿部真美、細木弥生、藤井常志、藤谷幹浩、長谷部千登美、高後裕. Sequential 療法による HBs 抗原量の変化と Drug free 化効果に関する検討. 第 40 回日本肝臓学会東部会、東京、2014 年 11 月 27-28 日.

10) 中嶋駿介、大竹孝明、高後裕. Virtual Touch Quantification による肝線維化診断と肝腫瘍の質的診断能の検討. 第 40 回日本肝臓学会東部会、東京、2014 年 11 月 27-28 日.

## H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

関連	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	正木尚彦	肝炎対策.	榎本信幸、竹原徹郎、持田智	C型肝炎の診療を極める. HEPATOLOGY PRACTICE シリーズ第3巻	文光堂	東京	2014	307-310
	正木尚彦	B型肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ戦略とエビデンス.		最新肝癌学—基礎と臨床の最新研究動向—日本臨牀73巻増刊号1	日本臨牀社	東京	2015	782-787
	玉城信治、 泉 並木	TypeⅢインターフェロン	榎本信幸、竹原徹郎、持田智	C型肝炎の診療を極める	文光堂	東京	2014	171-175
	黒崎雅之、 泉 並木	データマイニングによる予後・治療反応予測	榎本信幸、竹原徹郎、持田智	C型肝炎の診療を極める	文光堂	東京	2014	121-129
	黒崎雅之、 泉 並木	肝発癌リスクの評価	田中榮司、竹原徹郎、持田智	B型肝炎の診療を極める	文光堂	東京	2014	152-159
○	島上哲朗、 酒井明人、 金子周一	C型肝炎、肝硬変患者、キャリアのフォローアップ戦略とエビデンス	工藤正俊	日本臨床増刊号	日本臨牀社	大阪	2015	73巻増刊号1、 788-92

【雑誌】

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
○	正木尚彦、坂口孝作、海嶋照美、荒尾元博、須田烈史、島上哲朗。	座談会：肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか。	日本内科学会雑誌	103(1)	123-140	2014
	正木尚彦	[特集] ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開。ウイルス肝炎に対するワクチン予防～ユニバーサルワクチンേഷンの動向も含めて。	内科	113(4)	703-708	2014
	正木尚彦	肝炎ウイルス検診。	成人病と生活習慣病	44(6)	657-661	2014
	正木尚彦	ウイルス性肝炎の動向とワクチン。	成人病と生活習慣病	44(12)	1478-1483	2014
	Murata K, Sugiyama M, Kimuta T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M.	Ex vivo induction of IFN-k3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.	J Gastroenterol	49(1)	126-137	2014
	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	59(1)	89-97	2014
	Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.	IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan.	PLoS One	9(3)	e93011	2014

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, <u>Masaki N</u> , Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M.	New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia.	PLos One	9(2)	e86449	2014
	<u>Masaki N</u> , Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M.	Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- $\alpha$ and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Gastroenterol Hepatol	29(12)	1996-2005	2014
	Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, Nozaki Y, Yanase M, Igari T, <u>Masaki N</u> , Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	Acute hepatitis C in HIV-1 infected Japanese cohort: single center retrospective cohort study.	PLos One	9(6)	e100517	2014
	Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M, Murata K, Kanto T, <u>Masaki N</u> , Mizokami M.	High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70.	J Virol Methods	207	169-177	2014
	Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, <u>Masaki N</u> , Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T.	Association of serum IFN- $\lambda$ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol	in press		

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsuhashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, <u>Masaki N</u> , Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y.	Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C.	Hum Genet	134(3)	279-289	2015
	<u>Masaki N</u> , Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, Mizokami M.	Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital.	Hepatol Res	in press		
	Hiramine S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, <u>Masaki N</u> , Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.	A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.	J Gastroenterol	in press		
○	Sato I, Shimbo T, <u>Kawasaki Y</u> , Mizokami M, <u>Masaki N</u> .	Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database.	Hepatol Res	in press		
○	Sato I, Shimbo T, <u>Kawasaki Y</u> , <u>Masaki N</u> .	Comparison of Peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database.	Drug Design, Development and Therapy	9	283-290	2015
	<u>Izumi N</u> , Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu W, McPhee F, A Hughes E, Kumada H.	Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1.	Antivir Ther	In press		2014

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, <u>Izumi N.</u>	Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma.	Cancer	In press		2014
	Ikeda K, <u>Izumi N.</u> , Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, koike K, hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H.	Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.	Hepato Res	In press		2014
	Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, <u>Izumi N.</u>	Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	In press		2014
	Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, <u>Izumi N.</u>	Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Hepato Res	In press		2014
	Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, <u>Izumi N.</u>	Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy.	Hepato Res	In press		2014
	Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, <u>Izumi N.</u> , Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Makuuchi M	Prognostic Impact of Spontaneous Tumor Rupture in Patients With Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 1160 Cases From a Nationwide Survey.	Ann Surg	In press		

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Ito K, Yotsuyanagi H, <u>Yatsuhashi H</u> , 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
	Bae SK, <u>Yatsuhashi H</u> , 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.	Hepatology Res	44(10)	E267-72	2014
	Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, <u>Yatsuhashi H</u> , Mizokami M.	Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.	J Viral Hepat	21(11)	762-8	2014
	Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, <u>Yatsuhashi H</u> , Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S.	Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study.	Hepatology Res	PMID: 24961662		2014
	Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, <u>Yatsuhashi H</u> .	Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Hepatology	60(5)	1563-70	2014

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, <u>Yatsuhashi H</u> , Fujiyama S, Imawari M.	Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study.	Mol Clin Oncol	2(3)	349-355	2014
	S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, <u>H Yatsuhashi</u> .	Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report.	Internal Medicine			2014
	Yokoyama S, <u>Kawakami Y</u> , Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K.	Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis.	J Gastroenterol Hepatol	30(2)	337-44	2015
	Selitsky SR, Baran-Gale J, Honda M, Yamane D, Masaki T, Fannin EE, Guerra B, Shirasaki T, <u>Shimakami T</u> , Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM, Sethupathy P.	Small tRNA-derived RNAs are increased and more abundant than microRNAs in chronic hepatitis B and C	Sci Rep	5	7625-	2015
	Yamane D, McGivern DR, Wauthier E, Yi M, Madden VJ, Welsch C, Antes I, Wen Y, Chugh PE, McGee CE, Widman DG, Misumi I, Bandyopadhyay S, Kim S, <u>Shimakami T</u> , Oikawa T, Whitmire JK, Heise MT, Dittmer DP, Kao CC, Pitson SM, Merrill AH Jr, Reid LM, and Lemon SM.	Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation.	Nature Medicine	20	927-35	2014
	Shirasaki T, Honda M, <u>Shimakami T</u> , Murai K, Shiimoto T, Okada H, Takabatake R, Tokumaru A, Sakai Y, Yamashita T, Lemon SM, Murakami S, Kaneko S.	Impaired IFN signaling in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis via the TGF- $\beta$ signaling pathway.	Hepatology	60	1519-30	2014
	<u>Shimakami T</u> , Honda M, Shirasaki T, Takabatake R, Liu F, Murai K, Shiimoto T, Funaki M, Yamane D, Murakami S, Lemon SM, Kaneko S	The acyclic retinoid Peretinoin inhibits hepatitis C virus replication and infectious virus release in vitro.	Sci Rep	4	4688-	2014

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Li Y, Masaki T, <u>Shimakami T</u> , Lemon SM.	hnRNP L and NF90 Interact with Hepatitis C Virus 5'-Terminal Untranslated RNA and Promote Efficient Replication.	J Virol	88	7199-209	2014
	Honda M, Shirasaki T, <u>Shimakami T</u> , Sakai A, Horii R, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Okada H, Murai K, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S	Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin-28B genotypes.	Hepatology	59	828-38	2014
	Enomoto M, Tamori A, Murakami Y, <u>Kawada N</u> .	Interferon- $\alpha/\beta$ for treatment of chronic hepatitis C infection in the era of direct-acting antiviral agents.	Hepatology Res	44	371-376	2014
	Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, <u>Kawada N</u> .	Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin.	J Gastroenterol Hepatol	29	201-7	2014
	Yamakawa K, Uchida-Kobayashi S, Yamakawa T, Tamori A and <u>Kawada N</u> .	Response-Guided Peginterferon $\alpha$ -2a Monotherapy for Hemodialysis Patients with Chronic Hepatitis C.	J Virol Antivir Res	3	1	2014
	Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, <u>Kawada N</u> .	Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.	World J Gastroenterol	20	12031-8	2014
	Hai H, Tamori A, <u>Kawada N</u> .	Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis.	World J Gastroenterol	20	6236-43	2014
	Tamori A, Hino M, Kawamura E, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Nakamae H, Enomoto M, Murakami Y, <u>Kawada N</u> .	Prospective long-term study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancy.	J Gastroenterol Hepatol	29	1715-21	2014
	Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, <u>Kawada N</u> .	Adjuvant epoetin- $\beta$ with peginterferon- $\alpha$ and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2.	Hepatology Res	44	E290-6	2014

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	Murakami Y, Hayakawa M, Yano Y, Tanahashi T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Iwadate M, Umeyama H.	Discovering novel direct acting antiviral agents for HBV using in silico screening.	Biochem Biophys Res Commun	456	20-8	2015
	Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Murakami Y, Kawasaki Y, Tsuruta D, Kawada N.	Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy.	Ann Hepatol	14	28-35	2015
	Addo L, Tanaka H, Yamamoto M, Toki Y, Ito S, Ikuta K, Sasaki K, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y.	Hepatic nerve growth factor induced by iron overload triggers defenestration in liver sinusoidal endothelial cells.	Biochim Biophys Acta	1852(1)	175-83	2014
	Hasebe T, Sawada K, Nakajima S, Maeda S, Abe M, Suzuki Y, Ohtake T, Hasebe C, Fujiya M, Kohgo Y.	Effective control of relapsing disseminated intravascular coagulation in a patient with decompensated liver cirrhosis by recombinant soluble thrombomodulin.	Intern Med	53(1)	29-33	2014
	Sasaki Y, Shimonaka Y, Ikuta K, Hosoki T, Sasaki K, Torimoto Y, Kanada H, Moriguchi Y, Kohgo Y	Hepcidin production in response to iron is controlled by monocyte-derived humoral factors.	Int J Hematol	99(1)	12-20	2014
	Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, et al.	Branched-chain Amino Acids Prevent Hepato carcinogenesis and Prolong Survival of Patients With Cirrhosis.	Clin Gastroenterol Hepatol	12(6)	1012-8	2014
	Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y.	Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon a.	J Gastroenterol Hepatol	29(2)	387-94	2014
	Sawada K, Ohtake T, Hasebe T, Abe M, Tanaka H, Ikuta K, Suzuki Y, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y.	Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice.	Hepatol Res	44(8)	920-34	2014

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか

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

坂口 孝作 (福山市民病院内科)

海嶋 照美 (広島県健康福祉局薬務課)

荒尾 元博 (荒尾内科・耳鼻咽喉科 (愛知県稲沢市))

須田 烈史 (富山県立中央病院消化器科)

島上 哲朗 (金沢大学附属病院消化器内科)

(発言順)

平成 25 年 7 月 4 日 (木) 収録

## わが国におけるウイルス肝炎の疫学

正木 本日の座談会の司会を務めさせていただきます。国立国際医療研究センターの正木と申します。本日のテーマは、『肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか』という非常に政策医療的かつ重要な内容となります。まずはこのテーマの背景になる歴史的なことを私が最初にお話しさせていただき、皆さんのご紹介もその中でさせていただき、本題に入りたいと思います。

先生方もよくご存知のように、日本の肝炎対策というのは国主導で様々な取り組みが以前から行われてきましたが、私がいつも画期的だと思うのは、やはり 2002 年から 5 年間にわたって行われた、節目検診、節目外検診という住民に

対する肝炎検診です。900 万人近くの多くの方が受検されて、B 型、C 型ともに約 1% 強、約 10 万人ずつのキャリアが見つかったということです (厚生労働省：平成 18 年度肝炎ウイルス検診等の実績について、<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1003-1.html>)。ただ、その方々が本当に二次医療機関を受診したかという点、そういうわけではなく、どこの自治体も 3、4 割だったということです。どうして検診後の受診率が思ったほど伸びなかったかという解析が当時行われました。これは啓発活動にも関わりますが、やはり病気に対する患者さんの認識が不十分であるという問題、あるいはどこに行けば肝炎について診てもらえるのかという診療アクセスの問題、これらのインフォメーションが当時、非常に乏しかったのではないかという議論がなされたと聞いています。

Discussion Meeting on the Subjects on "How to construct consultation systems for the patients with viral hepatitis".

Naohiko Masaki : Hepatitis Information Center, The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

Kohsaku Sakaguchi : Department of Internal Medicine, Fukuyama City Hospital, Japan.

Terumi Kaishima : Hiroshima Prefectural Government, Health and Welfare Affairs Bureau, Pharmaceutical Division, Japan.

Motohiro Arai : Arai Internal Medicine and Otolaryngology Clinic, Japan.

Tsuyoshi Suda : Department of Gastroenterology, Toyama Prefectural Central Hospital, Japan.

Tetsuro Shimakami : Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital, Japan.



正木尚彦氏

このような状況を改善するために各自治体における肝疾患診療ネットワークを構築しようという内容が、2007年1月に厚生労働省から「都道府県における検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」として出されました。かいつまんで言いますと、拠点病院を各都道府県の中で基本的に1つずつ選定し、それよりも細かい二次医療圏ごとに専門医療機関を置くという内容です。最小のユニットは、かかりつけ医と患者さんになるわけですが、そこに行政も介入してネットワークをつくり、皆で面倒を見ようという構想が打ち出されて、かれこれ6年経っているわけです。この拠点病院が各都道府県に全部出揃ったのが2年前の2011年4月であり、ようやく47自治体に70病院が決まり、現在はそこから2年経っています。本日の座談会のテーマは、もうすでに6年間、国主導で行われてきた構想が実際にどれくらいのアウトカムを出しているか、問題点は何かということをはっきりと明らかにしてほしいということで組まれたものだ、私は認識しています。

本日お集まりいただいた先生方の中では、拠点病院の事業に携わっていらっしゃる先生方が島上先生、須田先生、坂口先生の3名というこ

とですね。かかりつけ医と申し上げると語弊があるかもしれませんが、荒尾先生はどちらかといえば専門医療機関の立場でお仕事をされており、愛知県で開業医をされながら、こういう肝疾患の診療にも携わっていらっしゃるそうですね。そして、このネットワーク構想では非常に先駆的な働きをされています、広島県の行政の方から海嶋先生がお見えになっているということで、いろんな立場からこのネットワーク構想をご覧になって、問題点などを出していただき、ディスカッションできればと考えています。我々は普段、消化器肝臓専門の方々と相手に話をすることが多いですが、内科学会ということで、幅広い分野の診療を経験される実地医家の先生方を念頭に置いてお話しできればと思っていますので、どうぞよろしくお願い致します。

早速ですが、検診や診療ネットワークなどの構想がどうして必要だったかという背景として、現在把握されている我が国のウイルス肝炎の疫学について、坂口先生にお話しただけならばと思います。

坂口 肝炎ウイルスの疫学の調査というのは、実施された年代、対象、あるいはその地域によってかなり数値が異なってきます。2000年以降の大きな調査としては、日本赤十字血液センターの初回供血者の分析、それから老人保健法に基づく節目検診、節目外検診による肝炎ウイルス検査、この2つがあります。日本赤十字血液センターの初回供血者は、2001年から2006年の6年間で約370万人、節目・節目外検診の受検者は、先ほど正木先生がおっしゃったように、2002年からの5年間で約900万人の方が対象になっています。

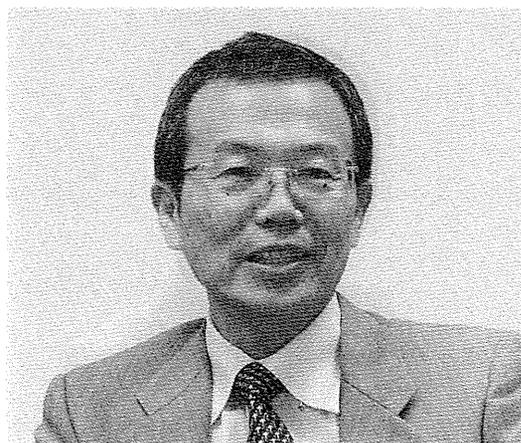
まず、B型肝炎についてです。初回供血者集団では84%が40歳以下の方です。この集団ですと、HBs抗原陽性率は、1961年から1965年に生まれた人で0.5%、1946年から1950年に生まれた人で0.91%です。一方、節目・節目外検診受

診者は40歳から74歳までの集団です。節目・節目外検診では全体で約870万人がHBs抗原検査を受けられ、約10万人、1.2%の方がHBs抗原陽性者でした。現在、我が国には約110万人から140万人のB型肝炎ウイルスキャリアがいると推定されています。また、初回供血者、あるいは節目・節目外検診受診者は、自分がB型肝炎ウイルスキャリアであるということを認識していない場合が多いという集団の特性を考えると、自分の感染を知らずに社会に潜在するHBVキャリアの数は、約90万人と推定されます。この潜在するHBVキャリアを今後いかに掘り起こすかということがひとつの問題となります。

C型肝炎に関しては、節目・節目外検診ですと、1.1%の方がHCV抗体陽性という結果になっています。ただ、節目・節目外検診は年度によってバラツキがあり、検診の始まった2002年のHCV抗体陽性率は1.6%と高く、3万1,000の方がHCV抗体陽性として認識されました。ところが、2007年の検診では、陽性者が0.8%となっています。2002年から2007年までを押し並べてHCV抗体陽性率は1.1%です。現在、我が国には、約190万人から230万人のHCVキャリアがいると推定されています。

190万人から230万人のうち、自分自身の感染を知らずに社会生活を送っておられる方が、最新の厚生労働科学研究では、約80万人いるという結果が出ています。こういう自分自身がまだHCVキャリアであることを知らない人はいかに認識していただくか、そして、いかにして治療を受けていただくかということがひとつの問題になってくると思います。

今統計をいろいろと挙げてみましたが、地域の実態に即した統計がまだないのです。西日本と東日本では肝炎の実態は異なります。さらに小さい範囲でも、B型肝炎が多い、C型肝炎が多いといった地域差があります。そういう地域に即したデータがまだ十分に整っていないの



坂口孝作氏

です。

現在、C型肝炎であれば、新しい治療法によりウイルス除去率は80%から90%になっています。こういう状況では、個々の患者さんを掘り起こして、積極的に治療していく必要があると思います。そのためには、もう少し地域に即した、細かい情報が必要ではないかと思っています。

正木 非常に重要な問題をご指摘いただきました。B型とC型を合わせると300万から350万人いるというお話がありましたが、そのうち、B型では90万人、C型では80万人、足すと170万人という数、つまり半分近くの方が自分の感染に気づいていないということになるわけですね。B型とC型の治療は最近非常に専門化してきて、治療がかなり難しいという印象を持っています。たっしゃる一般医家の先生方は多いと思います。たとえば日本肝臓学会の肝臓専門医が約5,000人おりますけれども、単純に計算しても、1人あたり約700人を診ないと追いつきません。半分しか診断がついていないとすれば350人ということになるわけですが、非常に膨大な数であり、そういうところをカバーする意味でも、診療ネットワークというのは重要だということが皆様に