

肝炎ウイルス検査の普及には、職域での肝炎ウイルス感染の予防、疾患についての知識の啓発が必要である。また、検査によって判明した肝炎ウイルス陽性者の医療機関受診率を向上させるためには、結果通知時の受診勧奨に加え、肝炎の治療や医療補助などの制度についての詳しい広報が重要である。

#### 4) 検診・人間ドック受診者における肝炎ウイルス感染状況

広島県における検診機関の検診・人間ドックを2007～2013年に受診したもののうち、HBV検査受検者43,272人では、HBs抗原陽性率は男性1.25% (284人/22,703人)、女性1.13% (233人/20,569人)であった。また、HCV検査受検者27,774人では、HCVキャリア率は男性0.78% (112人/14,330人)、女性0.79% (106人/13,444人)であった。

2011年から把握が可能となった医療機関への初診時の臨床診断は、医療機関を受診したHBVキャリア78人のうち慢性肝炎が14%であった。また、同HCVキャリア24人のうち肝硬変は4%、慢性肝炎は54%であった。

肝炎ウイルス検査の推進は、感染に気付いていない、受療が必要なキャリアを見出す可能性があり、検査の推進と共に、適切な医療機関受診勧奨が必要である。

#### 5) 診療報酬記録の再構築と分類に基づいた2008年から2010年における病因ウイルス別肝疾患関連患者数の推計の試み

20の健保組合における本人および家族を含む60-79万人の全診療報酬記録を元に、2008年、2009年、2010年それぞれの年における64歳以下の肝疾患関連患者数の推計を行った。

レセプトデータを元に算出した推計値であるが、個人IDを用いて時系列に検討すること

により、疑診例・重複症例・検査目的の診断名記載症例を可能な限り除去した。

本研究から得た2008年の患者推定数のうち慢性肝炎に関しては、2008年患者調査による同推定数(B型慢性肝炎:43,000人、C型慢性肝炎:230,000人)よりも多い値となった。本研究の推計対象は64歳以下の年齢層に限っているため、65歳以上の肝癌患者、特にHCV感染由来の肝癌患者数が含まれていないことが課題となる。

また、急性肝炎に関しては、感染症サーベイランスによる同推定数よりも多い値となった。感染症法による医師の届け出システムに課題がある可能性を示唆した。

## II. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

### (1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

#### 1) B型肝炎の長期予後に関する検討

B型肝炎の肝病態のImmune tolerance期、Immune clearance期、low replicative期にわたり、それぞれの移行率を検討した。Immune tolerance期からImmune clearance期への移行率は10年21%であり単純に年率換算すれば約2%である。Immune clearance期の慢性肝炎が肝硬変へ移行する確率は10年で11%であり、年率では約1%となる。一方でHBe抗原陰性無症候性キャリアへの移行率は10年で17%となり、年率1.7%である。Immune clearance期の慢性肝炎が肝硬変へ移行する確率は年率1%にたいして無症候性キャリアへ移行する確率は年率1.7%であった。また40歳以上になると無症候性キャリアへの移行率は低下する傾向がみられ、むしろ肝

硬変への移行率が高くなると思われるが、これについては今後精査を加えていく。

また HBs 抗原消失率に関しては、消失直前の肝病態は HBe 抗原陰性の無症候性キャリアが 90% と多数であり、肝硬変の 10% より多かった。しかし HBs 抗原の累積消失率は肝硬変が無症候性キャリアより高かった。HBs 抗原は消失しやすいのは肝硬変であるが、もともとの症例数は肝硬変より無症候性キャリアの症例数が多いので、消失例における肝硬変の占める割合は少なくなる。

この研究はまだ解析の途中であり、今後まだ精緻な解析が必要である。

## 2) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究 -35 歳及び 40 歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に見た病態推移-

本研究では 35 歳及び 40 歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に HBV 持続感染の肝病態の推移を、1 年単位の診断情報を用いて有限状態マルコフ確率モデルによる理論疫学推定を行った。

1) 15 歳時 HBV 無症候性キャリアからの 40 年後までの肝病態累積罹患率では、35 歳までに sero conversion した場合と 40 歳までに sero conversion した場合は無症候性キャリアからの病態推移の相違は認められなかった

2) 35 歳時 HBV 慢性肝炎からの 30 年後までの肝病態累積罹患率を推定すると、sero conversion が 35 歳以降の群では累積肝癌罹患率は 22.2%、40 歳以降の群では 28.2% であり、sero conversion が起こらなかった群では 69.0% であることから、sero conversion を目指した治療が有効であることが、数理疫学モデルを用いた結果からも

示唆され、慢性疾患のモデルとして有用であると考えられた。

## 3) 高齢化しつつある肝癌症例のサーベイランス体制の適正化

2000 年以後小型肝癌の発見比率が低下している。肝癌サーベイランスを受けていない非 B 非 C 型肝癌の増加が著しい他、C 型肝癌での高齢化や非肝硬変合併例の増加がその理由になっている。

今後は非 B 非 C 型肝癌の低～中～高リスク群をより正確に把握できるようにするとともに、1 年に 1 回程度の画像診断や半年 1 回程度の腫瘍マーカー測定がどの程度有用であるかという具体的な検討が必要である。サーベイランスによる生存予後改善度合いも含めた、適切な肝癌早期診断のサーベイランス体制の確立が急務である。

## 4) EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や微小血管浸潤の評価に有用か否か

根治術可能な腫瘍径 30 mm 以下の症例において治療前に外科的切除か内科的なラジオ波焼灼療法を選択するかを決定するには、EOB-MRI による腫瘍肉眼型の推定とともに、今回明らかにした、ADC 値の測定で客観的にかつより正確に腫瘍の微小血管浸潤の程度を予測することが重要であると考えられた。

EOB-MRI と拡散強調画像を活用して治療前画像診断で腫瘍の微小血管浸潤予測し、適切な治療法を選択することが、根治術後の予後改善に重要と考えられた。

## 5) C 型肝炎の抗ウイルス療法非介入例の線維化と長期予後

3年以上経過観察し、抗ウイルス療法を行わなかったHCVキャリア1723例の長期予後を線維化別に検討した。

- ①肝発癌率は線維化の進行とともに増加した。
- ②肝疾患関連死亡率は線維化の進行とともに増加した。
- ③肝疾患非関連死亡率は線維化の進行とともに増加した。
- ④全死亡率は線維化の進行とともに増加した。
- ⑤死因を見ると線維化の進行した例での肝臓、肝不全による死亡率が高率であった。

以上から、抗ウイルス療法の望まれる群は、線維化進行例で、これらの群はIFNをベースとした従来の治療では適応から外れた症例が多く、DAAの効果の最も期待できる集団であると考えられた。

#### 6) 耐糖能異常からみたC型慢性肝炎の肝線維化進展予測

空腹時血糖やHbA1c測定だけでは糖尿病と診断できないC型慢性肝炎症例においては、特に線維化進展例で糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖やHbA1c測定だけでなく積極的な経口糖負荷試験の介入をすべきである。また、糖尿病と診断されていないC型慢性肝炎患者においても75gOGTTにおけるインスリン負荷120分値の上昇やHOMA-IRの上昇は、空腹時血糖やHbA1c等その他の糖代謝マーカーや既存の線維化関連因子であるPLTとともに肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。

75gOGTTによるC型慢性肝炎の耐糖能異常の評価は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

## (2) キャリア対策と治療導入対策

### 1) 厚労省「平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業」肝炎検査受検状況実態調査の二次解析-肝炎ウイルス検査受検に関連のある要因・促進因子の検討-

肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討(ポアソン回帰分析による検討)では以下のことが明らかになった。

受検促進の要因を検討する目的で相互要因を調整した解析を行った結果、「認識受検」に関連する因子は、女性、共済組合、医療従事者、40-60歳代であった。

保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、HBV/HCV肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。

また、肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討(重回帰分析による検討)では以下のことが明らかになった。

保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、チラシやはがきなどによる受検勧奨、HBV/HCV肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。

以上より、はがきによる個人への勧奨、肝炎ウイルス検査の重要性を記した分かりやすいパンフレットの配布、B型/C型肝炎の病態や治療法、保健所等での無料検査やIFN治療費助成の周知が肝炎ウイルス検査受検率向上に寄与すると考えられた。

### 2) 検診で発見されたC型肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討

肝炎ウイルス検診でHCVキャリアと診断されても約30%は医療機関へ受診せず、受診した約40%も受診を中断してしまっている。HCVキャリアの原因治療となるIFN治療はいまだに医療機関受診者の約10%であり、HCVが排除できるのはまたその50%未満である。

また IFN 治療のよい適応になる 30 代～50 代の医療機関受診率が悪い結果であった。

これからは 70 歳代も十分抗ウイルス療法の治療対象となるため、HCV キャリアの病態は大きく改善すると考える。また、副作用の面や通院回数の減少が期待されるため 30-50 代でも治療を受けるハードルが下げられる可能性がある。未受診の理由として、「自覚症状がないから」、「必要性を感じない、必要であると思わなかった」、通院中断の理由として「自覚症状がないから」、「医師から異常がないといわれた」等、住民の HCV に対する知識不足が大きな要因であると同時に医療関係者の質の向上も必要と考えられた。

### 3) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査および人間ドック・検診施設における肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握する目的で、平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 26 年 11 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査を継続している。

また、今年度は岐阜県下の人間ドック・検診施設に依頼して、肝炎ウイルス陽性者に対する追跡アンケート調査を実施した。追跡アンケート調査を依頼した 15 施設のうち同意が得られた 10 施設において、肝炎ウイルス陽性者に対して追跡アンケート調査表とともに肝炎治療に関する最新の情報提供資料を発送した。

今後、この追跡調査結果をもとに、行政や医師会、各人間ドック・検診施設などと連携しながら、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく体制作りが必要である。

### 4) 茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘システムの充実化

茨城県では、肝炎ウイルス検査受検勧奨とその効果を検証した。

肝炎ウイルス検査受検勧奨を目的に、茨城県全域に新しいデザインのポスターを、県南地域でチラシ配布を行った結果、保健所における無料肝炎ウイルス検査受検者数が増加した。特に、チラシを配布した県南地域において、その効果が高かった。また、ポスターよりもチラシを、局所的に大量に配布する事が、認識度、情報獲得度を上昇させる有効な手段である事が確認された。また、院内広報テレビを活用し、肝炎ウイルス検査受検勧奨コンテンツを放映する事で、肝疾患支援センターにおける相談数と受検率の向上効果が得られた。一方で、肝疾患患者においても、肝炎ウイルス検査に関する啓発が未だ不十分である事が明らかとなり、ポスターやチラシによる啓発効果が数ヶ月しか有効でない問題点と共に、今度、検討していく課題である事が明確になった。これらの課題に対し、今年度より開始された地域肝炎治療コーディネーターの活躍が期待される。

### 5) 石川県における肝炎ウイルス検査拡充と肝炎診療連携の改善に関する取り組み

開始から 5 年目を迎えた石川県肝炎診療連携システムであるが、連携システムへの参加意思表示のないものが約 40%、連携に参加しながらも年一回の専門医療機関受診に結びついていない症例が約 50%存在しているなどの問題点も明らかとなった。

また無料肝炎ウイルス検査の件数は今年度より増加傾向を示した。同検査陽性者に関しても石川県肝炎診療連携への取り込みを図り、フォローアップを行っていく。

#### 6) 肝炎ウイルス陽性後の精密検査の受診・未受診の要因の解明

佐賀県健康増進課および県内の市町が把握する HCV 抗体陽性者のうち、2110 名に調査票が送付され、801 名から回答があった（回答率 38%）。回答者は 70 歳代が約半数の 49.6% を占め、次いで 60 歳代が 29.0% であった。その結果、精密検査の受診にはその必要性の理解とその行動を支持する周囲の人の存在が大きな要因であることが判明した。一方、現在、感染を知っているが継続受診ができない要因としては、ウイルス性肝炎がほとんど症状を呈する疾患でないために感染の重大性が理解出来ないことのみならず、医師による説明が影響を及ぼしていることが判明した。

### III. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

#### 1) 肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について

2000 年時点 300-370 万人と推定されていた肝炎ウイルス持続感染者数の 2011 年時点の動向について、疫学班のこれまで得た資料を用いて推計を試みたところ、210-280 万人となった。肝炎ウイルス検査は急速に普及し、多くのキャリアが発見された。しかし、検査受検後の医療機関受診につながる政策がさらに必要であり、その推進が重要と考えられる。

## E. 知的財産権の出願・登録

なし

## F. 文献

### <書籍>

- 1) 田中純子  
HCV 感染の疫学・感染経路  
HEPATOLOGY PRACTICE  
文光堂,東京,2014,15-22
- 2) 田中純子  
HCV 感染の疫学の現況と今後  
肝疾患 2014-2015 Review  
日本メディカルセンター,東京,2014,27-33
- 3) 田中純子  
疫学的視点からみた肝炎対策-肝炎の地域連携,公費  
助成制度-  
診断と治療  
診断と治療社,東京,2014,1681-1688
- 4) 田中純子、片山恵子  
日本における肝癌の疫学的動向・概論  
日本臨床 増刊号 最新肝癌学  
日本臨床社,大阪,2015,51-58
- 5) 内田茂治、星友二  
輸血後肝炎の現在  
C 型肝炎のすべて-臨床消化器内科  
日本メディカルセンター,東京,2014,850-854
- 6) 江口有一郎  
病診連携の重要性  
診断と治療  
診断と治療社,東京,2014
- 7) 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  
日本臨床増刊号  
瓦谷秀治,大阪,2015 年,73 巻増刊号 1、788-92

### <雑誌>

- 1) Tanaka J, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Asao T, Ohisa M, Tsuchiya S, Yorioka N  
The association of hepatitis C virus infection with the prognosis of chronic hemodialysis patients: a retrospective study of 3,064 patients between 1999 and 2010  
Journal of Medical Virology, in press, , 2015
- 2) Ohisa M, Kimura Y, Matsuo J, Akita T, Matsuoka T, Sakamune K, Katayama K, Do H S, Miyakawa Y, Tanaka J  
Estimation number of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from the medial claim from 2008 to 2010 in Japan

- Hepatology Research, in press, doi: 10.1111/hepr.12497,2015
- 3) Katayama K, Sato T, Do H S, Yamada H, Tabuchi A, Komiya Y, Matsuo J, Nakashima A, Ohisa M, Akita T, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J  
Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan: prevalence, incidence and occult HBV infection  
Hepatology Research,in press,doi: 10.1111/hepr.12492,2015
  - 4) Yamada H, Fujimoto M, Somana S, Lim O, Hok S, Goto N, Ohisa M, Akita T, Matsuo J, Do S H, Katayama K, Miyakawa Y, Tanaka J  
Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia  
Hepatology Research,45(4),480-487,2015
  - 5) Do S H, Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Van Nguyen N, Miyakawa Y, Tanaka J  
High prevalence of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam  
Hepatology Research,45(3),259-268,2015
  - 6) 田中純子、片山恵子  
C 型肝炎の疫学と対策  
日本臨床,73(2),201-207,2015
  - 7) 田中純子、片山恵子  
国内外における B 型肝炎の疫学  
血液内科,70(1),111-116,2015
  - 8) 田中純子  
ウイルス肝炎の疫学 update  
Medical Practice,32(3),419-425,2015
  - 9) Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J  
Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan  
Hepatology Research,44(7),713-719,2014
  - 10) Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, Tanaka J  
Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan.  
Hepatology Research,44(10),E181-188,2014
  - 11) Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuoka T, Ohisa M, Awai K, Tanaka J  
Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese Smokers aged 55 to 74 years old  
Hiroshima Journal of Medical Sciences,63(1-3), 13-22,2014
  - 12) Tanimine N, Tanaka Y, Kobayashi T, Tashiro H, Miki D, Imamura M, Aikata H, Tanaka J, Chayama K, Ohdan H  
Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy  
Cancer Research,in press, doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0091,2014

- 13) 田中純子  
日本の HCV 感染の疫学-キャリア  
臨床消化器内科,29(7),63-70,2014
- 14) 片山恵子, 田中純子  
日本の HCV 感染の疫学-新規感染  
臨床消化器内科,29(7),71-77,2014
- 15) 田中純子  
C 型肝炎の疫学  
医学と薬学,71(6),955-961,2014
- 16) 田中純子  
B 型肝炎の疫学  
医学と薬学,71(7),1153-1162,2014
- 17) 山田裕子, 片山恵子, 海嶋照美, 郷裕子, 木村友希, 松尾順子, 田中純子  
HBc 抗体測定系における PHA 法 (マイセル anti-rHBc) と CLIA 法 (アーキテクト・HBcII) の比較  
肝臓,55(7),409-412,2014
- 18) 田中純子, 片山恵子.  
わが国における HCV 感染の現状  
Mebio,31(10),4-11,2014
- 19) 田中純子  
IFN/RBV フリー-DAA 薬の登場と疫学的視点からみた対策と課題  
肝胆膵,69,609-616,2014
- 20) 田中純子  
急性 C 型肝炎の頻度と届出義務  
Medical Practice,31(11),1840,2014
- 21) 田中純子  
日本における HCV 感染の疫学 update  
肝胆膵,69(6),867-872,2014
- 22) 田中純子  
肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策-疫学的視点からみた検討-  
東京内科医会誌,30(2),138-143,2014
- 23) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima T, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H  
Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.  
Hepatol Res.,44(11),1047-55,2014
- 24) Ikeda K, Osaki Y, Nakanishi H, Nasu A, Kawamura Y, Jyoko K, Sano T, Sunagozaka H, Uchino K, Minami Y, Saito Y, Nagai K, Inokuchi R, Kokubu S, Kudo M.  
Recent Progress in Radiofrequency Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma  
Oncology ,87(suppl 1),73-77,2014
- 25) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Fukushima T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H  
Prevention of Disease Progression with Anti-Inflammatory Therapy in Patients with HCV-Related Cirrhosis: A Markov Model  
Oncology ,86,295-302,2014
- 26) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H  
Correlation Between Hepatitis B Virus Surface Antigen Level and Alpha-Fetoprotein in Patients Free of Hepatocellular Carcinoma or Severe Hepatitis  
J Med Virol.,86(1),131-8,2014
- 27) Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Ikeda M, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, Kudo M, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, Okusaka T, Hayashi N, Ohashi Y, Kumada H  
The Peretinoin Study Group. Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial  
J Gastroenterol., Epub ahead of print,2014
- 28) Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H  
Potential of a no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: An experimental animal study.  
Hepatol Res. ,44(12),1234-40,2014
- 29) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Okada M, Sugiyama M, Kojima S, Tanaka Y, Mizokami M, Li J, Tong S, Wakita T  
Dysregulation of Retinoic Acid Receptor Diminishes Hepatocyte Permissiveness to Hepatitis B Virus Infection through Modulation of NTCP Expression.  
jbc, M114.602540,2014
- 30) Saito K, Shirasago Y, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M  
Targeting cellular squalene synthase, an enzyme essential for cholesterol biosynthesis, is a potential antiviral strategy against hepatitis C virus.  
J Virol,89(4),2220-32.,2015
- 31) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T  
Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon.  
J Gen Virol,95,60-65,2014
- 32) Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T  
Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus  
J Gen Virol,95,2658-67,2014
- 33) Kim S, Date T, Yokokawa H, Kono T, Aizaki H, Maurel P, Gondeau C, Wakita T  
Development of Hepatitis C Virus Genotype 3a Cell Culture System.  
Hepatology,60,1838-50,2014 in press
- 34) Tsubota A, Mogushi K, Aizaki H, Miyaguchi K, Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T, Furihata T, Tanaka H, Matsuura T, "Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in poor virologic response to interferon-based combination therapy for chronic hepatitis C.  
PLoS One. ,12;9(5),2014
- 35) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O,

- Kusuhara H, Wakita T  
Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP  
*Biochem Biophys Res Commun.* 443,808-13,2014
- 36) Gilmore1 JL, Aizaki H, Yoshida1 A, Deguchi K, Kumeta M, Junghof J, Wakita T, Takeyasu K  
Nanoimaging of ssRNA: Genome Architecture of the Hepatitis C Virus Revealed by Atomic Force Microscopy.  
*J Nanomed Nanotechnol.*,doi:10.4172/2157-7439.S5-010,,2014
- 37) 相崎英樹,松田麻未,藤本陽,脇田隆字  
HCV 研究の最先端,HCV 感染実験系における代謝変化  
*臨牀消化器内科*,29,810-13,2014
- 38) Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, Uchida S, Igarashi S, Hino S, Satake M, Tadokoro K.  
First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan.  
*Transfusion*,54,2361-2362,2014
- 39) Owada T, Kaneko M, Matsumoto C, Sobata R, Igarashi M, Suzuki K, Matsubayashi K, Mio K, Uchida S, Satake M, Tadokoro K  
Establishment of culture systems for Genotype 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained human blood and application of HEV inactivation using a pathogen reduction technology system.  
*Transfusion*,54,2820-2827,2014
- 40) 田中英夫,伊藤秀美,内田茂治,石川喜樹  
日本国内の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は? -献血者スクリーニングデータを補正して-  
*Japanese Association of Cancer Registeies*,20,29-38, 2014
- 41) Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, Hino K  
Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1alpha signaling  
*Hepatology Res*,44,E229-39,2014
- 42) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanak 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, Masaki N, 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,E66449,2014
- 43) Hino K, Hara Y, Nishina S  
Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C  
*Hepatology Res*,44,123-32,2014
- 44) Abe M, Miyake T, Huno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H.  
Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease  
*J Gastroenterol*, doi 10.1007/s00535-014-1007-2, , 2014
- 45) Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi F, Kato N, Imamura M, Chayama K, Hino K  
Hepatitis C virus core protein suppresses mitophagy by interacting with parkin in the context of mitochondrial depolarization  
*Am J Pathol*,184,3026-39,2014
- 46) Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K  
Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice.  
*Liver Int*, doi:10.1111/liv.12675.,,2014
- 47) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, 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*,doi:10.1007/s00439-014-1520-7.,,2014
- 48) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Gneda 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, Yatsushashi H, Mizokami M  
Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.  
*J Viral Hepat*,doi 10.1111/jvh.12312,,2014
- 49) Nakamura M, Nakashima H, Abe T, Ensako T, Yoshida K, Hino K  
Gemcitabine-based Adjuvant Chemotherapy for Patients with Advanced Gallbladder Cancer.  
*Anticancer Res*,34,446205,2014
- 50) Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Nishina S, Korenaga M, Hino K, Fujioka S, Osawa T, Itoshima T, Kawanaka M, Takayama H, Kubota J, Morimoto Y, Mizushima T, Yamashita H, Tanioka H, Negoro Y, Toshimori J, Kobashi H, Hirano A, Itano Y, Takaki A, Yamamoto K  
Prevalence and outcomes of acute hepatitis B in Okayama, Japan, 2006-2010  
*Acta Medica Okayama*,68,243-7,2014
- 51) Li Y, Masaki T, Shimakami T, Lemon SM.  
hnRNP L and NF90 Interact with Hepatitis C Virus 5'-Terminal Untranslated RNA and Promote Efficient Replication  
*J Virol*,88,7199-7209,2014
- 52) Shimakami T, 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
- 53) Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, 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
- 54) 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, Shimakami T, 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
- 55) Selitsky SR, Baran-Gale J, Honda M, Yamane D, Masaki T, Fannin EE, Guerra B, Shirasaki T, Shimakami T, 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*,5,7675,2015
- 56) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol.*,29(1), 137-43,2014
- 57) 古川 尚子、河口康典、大枝敏、泉夏美、江口仁、水田敏彦、藤井進、高崎光浩、尾崎岩太、杉岡隆、安西慶三、山下秀一、江口 有一郎  
大学病院の非肝臓内科における HBs 抗原および HCV 抗体陽性者に対する肝炎患診療の実態。  
*肝臓*,54,307-16,2014
- 58) Tanaka K, Hyogo H, Ono M, Takahashi H, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y; Japan Study Group of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Upper limit of normal serum alanine aminotransferase levels in Japanese subjects. *Hepatology Res.*,44(12),1196-207,2014
- 59) 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, Masaki N, 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
- 60) Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J) *Hepatology Res*,May,ePub,2014
- 61) Kessoku T, Ogawa Y, Yoneda M, Imajo K, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Chayama K, Tanaka S, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Itoh Y, Nakajima A, Okanoue T Simple scoring system for predicting cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.*,20(29),10108-14,2014
- 62) Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*,21,1002-1009,2014
- 63) Aino H, Sumie S, Niizeki T, Kuromatsu R, Tajiri N, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Shimose S, Sumie H, Torimura T, Sata M. Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis *Mol Clin Oncol*,2,393-398,2014
- 64) Sumie S, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Kuromatsu R, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Yonezawa Y, Kakuma T, Torimura T, Sata M Effect of pioglitazone on outcome following curative treatment for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Mol Clin Oncol*,3,115-120,2015
- 65) 鳥村拓司  
最新肝臓学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - II. 肝臓の疫学 肝臓の疫学 - 国際比較  
*日本臨牀*,71,59-64,2015
- 66) 川口 巧、古賀浩徳、鳥村拓司  
最新肝臓学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - III. 肝臓の危険因子と発癌機序. 非 B 非 C 肝臓. 非 B 非 C 肝臓の危険因子と発癌機序. インスリン抵抗性・糖尿病  
*日本臨牀*,71,134-138,2015
- 67) 永松洋明、鳥村拓司  
最新肝臓学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - XII. 肝臓の治療. 内科的治療. 血管カテーテル治療. 肝臓注化学療法  
*日本臨牀*,71,651-655,2015
- 68) Tadashi Ikegami, Akira Honda, Teruo Miyazaki, Motoyuki Kohjima, Makoto Nakamuta, Yasushi Matsuzaki

- Increased serum oxysterol concentrations in patients with chronic hepatitis C virus infection  
Biochemical and Biophysical Research Communications,446(3),736-740,2014
- 69) Teruo Miyazaki, Akira Honda, Yasushi Matsuzaki  
The regulation of taurine conjugation and biosynthesis by bile acids through FXR activation  
Hepatology Research,44,E1-E2,2014
- 70) 本多彰, 池上正, 屋良昭一郎, 宮崎照雄, 松崎靖司  
酸化ステロールと生活習慣病  
日本予防医学会雑誌,9(3),117-122,2014
- 71) Junichi Iwamoto, Akira Honda, Yasunori Miyamoto, Teruo Miyazaki, Masashi Murakami, Yoshifumi Saito, Tadashi Ikegami, Jiro Miyamoto, Yasushi Matsuzaki  
Serum carnitine as an independent biomarker of malnutrition in patients with impaired oral intake  
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 55(3),221-227,2014
- 72) Yoshifumi Saito, Yasushi Matsuzaki, Akira Honda, Junichi Iwamoto, Tadashi Ikegami, Toshiya Chiba, Shinji Sugahara, Toshiyuki Okumura, Hirohiko Tsujii, Mikio Doy, Koichi Tokuyue  
Post-therapeutic needle biopsy in patients with hepatocellular carcinoma is a useful tool to evaluate response to proton irradiation  
Hepatology Research,44(4),403-409,2014
- 73) Junichi Iwamoto, Yuji Mizokami, Yoshifumi Saito, Koichi Shimokobe, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki  
Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding  
World J Gastroenterol,20(36),13133-13138,2014
- 74) Junichi Iwamoto, Sho Ogata, Akira Honda, Yoshifumi Saito, Masashi Murakami, Tadashi Ikegami, Yoshikazu Adachi, Yasushi Matsuzaki.  
Human intestinal spirochaetosis in two ulcerative colitis patients  
Intern Med,53,2067-2071,2014
- 75) Motoyuki Kohjima, Munechika Enjoji, Ryoko Yada, Tsuyoshi Yoshimoto, Tsukasa Nakamura, Kunitaka Fukuizumi, Nobuyoshi Fukushima, Yusuke Murata, Manabu Nakashima, Masaki Kato, Kazuhiro Kotoh, Ken Shirabe, Yoshihiko Maehara, Atsushi Nakajima, Yuichi Nozaki, Akira Honda, Yasushi Matsuzaki, Makoto Nakamura  
Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism  
Liver Int,Epub ahead of print,,2014
- 76) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Ito T  
Risk Factors of HCC Development in Non-cirrhotic Patients with Sustained Virologic Response for Chronic HCV Infection.  
J Gastroenterol Hepatol.,in press,2015
- 77) Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T.  
FIB-4 index for assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver function.  
J Cancer Res Clin Oncol.,in press,2015
- 78) Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H  
Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C.  
J Gastroenterol Hepatol.,30,321-8,2015
- 79) Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S.  
Utility of the FIB-4 Index for hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus carriers with normal alanine aminotransferase levels.  
J Viral Hepat.,in press,2015
- 80) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Tsuji N, Imayoshi Y, Yasuda E.  
Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices.  
Hepatol Res.,in press,2015
- 81) Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda E, Matsuura J, Toyoda H, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O.  
Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates TNF- $\alpha$ -induced intracellular signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells.  
Arch Biochem Biophys.,in press,2015
- 82) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Ogawa S, Igura T, Imai Y.  
Diagnostic accuracy for macroscopic classification of nodular hepatocellular carcinoma: comparison of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and angiography-assisted computed tomography.  
J Gastroenterol.,in press,2015
- 83) Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.  
Association of interleukin 28B polymorphism and mutations in the NS5A region of hepatitis C virus genotype 2 with interferon responsiveness.  
J Gastroenterol Hepatol.,30,178-83,2015
- 84) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H.  
Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach-The ALBI Grade.  
J Clin Oncol.,33(6),550-558,2014
- 85) Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J.  
Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan.  
Epidemiol Infect.,142,2624~8,2014
- 86) Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ide T, Takaguchi K, Chuganji Y, Toyoda H, Yoshizawa K, Ika M, Sato Y, Kato K, Kumada T, Sakamoto C, Aizawa Y, Sata M.  
A 48-week telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response

- rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study.  
Hepatol Res.,44,386-96,2014
- 87) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabtake S, Ito T. Long-term prognosis of patients with hepatitis B infection: causes of death and utility of nucleos(t)ide analogue therapy.  
J Gastroenterol.,in press,2014
- 88) Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M. Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study.  
J Gastroenterol.,49,1485-94,2014
- 89) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otake K, Takahashi K. Utility of contrast-enhanced ultrasound with perflubutane for diagnosing the macroscopic type of small nodular hepatocellular carcinomas.  
Eur Radiol.,24,2157-66,2014
- 90) Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Matsuura J, Kumada T, Kozawa O. Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells: Direct association with Bax.  
Oncol Rep.,32,1291-5,2014
- 91) Toyoda H, Kumada T, Tada T. Postinterferon  $\alpha$ -fetoprotein elevation and risk of hepatocellular carcinoma development after sustained virological response: cause or results?  
Hepatology,60,762-3,2014
- 92) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Ito T, Maeda A, Kaneoka Y, Kagebayashi C, Satomura S. Changes in highly sensitive alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy.  
Cancer Med.,3,643-51,2014
- 93) Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the IL28B minor genotype.  
Hepatol Res.,in press,2014
- 94) Fox R, Berhane S, Teng M, Cox T, Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Johnson PJ. Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model.  
Br J Cancer.,110,2090~8
- 95) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Niinomi T, Ito T, Hasegawa R, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka T. Oral supplementation with branched-chain amino acid granules prevents hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A propensity score analysis.  
Hepatol Res.,44,188-95,2014
- 96) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma.  
J Gastroenterol.,49,555-63,2014
- 97) Katano Y, Hayashi K, Hattori A, Tatsumi Y, Ueyama J, Wakusawa S, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Mizutani N, Hayashi H, Goto H. Biochemical staging of the chronic hepatic lesions of Wilson disease.  
Nagoya J Med Sci,76,139-48,2014
- 98) Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients.  
Gastroenterol Res Pract.,in press,2014
- 99) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Characteristics and outcomes of HCV genotype-1-infected patients treated with peginterferon and ribavirin combination therapy with discordant HCV responses 4 and 12 weeks after starting therapy.  
Intervirology.,57,289-96,2014
- 100) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis B virus-negative chronic hepatitis C patients.  
J Clin Gastroenterol.,48,73~9,2014
- 101) Murakami Y, Tanahashi T, Okada R, Toyoda H, Kumada T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Taguchi YH, Azuma T. Comparison of hepatocellular carcinoma miRNA expression profiling as evaluated by next generation sequencing and microarray.  
PLoS One.,12,,2014
- 102) 杉原潤一  
第34回岐阜県医師会メディカルセミナー -消化器疾患のトピックス-C型肝炎は克服できる時代に-最新の抗ウイルス治療-  
岐阜県医師会医学雑誌,27,15-20,2014
- 103) 杉原潤一  
岐阜県における肝炎ウイルス検診後の意識動向調査結果と肝炎治療医療費助成制度利用状況からみたウイルス肝炎の治療現況  
岐阜県医師会報,753,14-17,2014

## II. 分担研究報告

---

平成26年度

肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

研究分担者 三浦宜彦 埼玉県立大学

肝がんの1971年から2005年を5年ごとに区分して求めた市町村別SMRのうち、2001-05年のデータを用いて二次医療圏別SMRを算出し、二次医療圏別SMR分布図を作成した。さらに、逆距離加重法（IDW）を用いて連続的分布図を作成した。これらを比較して、SMRの地域差要因分析には、二次医療圏別SMRを用いることは有用な方法の一つであると考えた。

研究協力者

延原 弘章 埼玉県立大学

A. 研究目的

本研究の目的は、肝がん死亡の地理分布および経年推移の要因分析を空間データ分析GIS (Geographic Information System)を用いた解析の検討および肝がん死亡の動向を予測することである。

本年度は、肝がんの1971年から2005年を5年ごとに区分して求めた市町村別標準化死亡比（SMR）のうち、2001-05年のデータを用いて二次医療圏別SMRを算出した。

B. 研究方法

これまでに1971年から2005年までの35年を5年ごとに7期に分けて求めた市町村別SMRデータから2001-05年のデータを用いて二次医療圏別SMRを算出してSMR分布図を作成した。

さらに、ArcGIS (ESRI社)のGeostatistical Analystプログラムを用いて逆距離加重法（IDW）による連続的分布図を作成した。

なお、SMR算出にはSAS ver.9.4 を用いた。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

C. 研究結果

1. 二次医療圏別SMR

2001年1月1日から2005年12月31日の期間に分割、併合された市区町村を整理すると2283市区町村であった。それを2005年10月1日現在の369の二次医療圏に集約して二次医療圏別SMRを算出した。

その結果が表1の数値表および図1、2の分布図である。男女ともに西高東低のパターンであった。

図3、4に市町村別SMRベイズ統計量の分布図である。図1、2と図3、4を比較すると、二次医療圏別SMR分布図の方が市町村別SMR分布図より分布のパターンの男女間の類似性が明確であった。

2. 二次医療圏別SMRの連続的分布図

図1~4の分布図を、逆距離加重法（IDW）によって連続的分布図に変換したものが図5~8である。

図5、6の二次医療圏別SMR分布図を比較すると、

図1、2の分布図の類似性が確認できた。図7、8の市町村別SMR分布図では、二次医療圏別分布図より男女に差があることが分かった。また、図5と図7の比較および図6と図8の比較から、男の方が二次医療圏別SMR分布図と市町村別SMR分布図が類似していた。

D. 考察

1. 市町村別SMRは各市町村の状況が把握できるが、これらの地域差と関連する要因をその地域のデータを用いて分析する生態学的分析においては、分布のパターンを要約することも必要と考え、数市町村で1医療圏を構成する二次医療圏別SMRを求めて、分布図を作成した。

2. 肝がん死亡の地域分布で指摘されている、西高東低のパターンは、男の方がより明確であることを我々は指摘している。今回、二次医療圏別SMR分布図を検討して、市町村別分布より二次医療圏別分布の方がパターンを明確にできると考えた。

3. 地域の単位としては市町村、都道府県が多く用いられるが、近年二次医療圏を単位とするデータも多く認められるようになってきている。地域差の要因分析として、都道府県別データは安定しているが大まかすぎ、市町村別データは詳細であるが死亡などでは変動が大きい。市町村別データの変動を補正する方法としてベイズ統計量があり、我々もその方法を採用してきた。

本報告では、市町村別SMRベイズ統計量分布図と二次医療圏別分布図のパターンを比較したが、市町村より大きい単位の二次医療圏の方が、パターンが分かりやすいことが明らかとなった。

E. 結論

SMRの地域差要因分析には、二次医療圏別SMRを用いることは有用な方法の一つであると考えた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

表1 2次医療圏別 SMR

都道府県	二次医療圏	男			女		
		死亡数	期待死亡数	SMR	死亡数	期待死亡数	SMR
北海道	南渡島	375	437.289	85.8	196	223.675	87.6
	南檜山	36	36.903	97.6	18	18.640	96.6
	北渡島檜山	45	56.640	79.4	15	27.798	54.0
	札幌	1619	1868.501	86.6	676	841.588	80.3
	後志	288	294.557	97.8	114	151.428	75.3
	南空知	204	237.713	85.8	91	112.910	80.6
	中空知	155	166.699	93.0	59	81.074	72.8
	北空知	32	56.850	56.3	16	27.796	57.6
	西胆振	188	244.231	77.0	89	115.410	77.1
	東胆振	179	208.467	85.9	65	91.463	71.1
	日高	80	90.112	88.8	33	42.321	78.0
	上川中部	341	430.845	79.1	153	196.810	77.7
	上川北部	73	96.211	75.9	29	45.391	63.9
	富良野	38	53.391	71.2	25	24.068	103.9
	留萌	38	75.709	50.2	29	36.334	79.8
	宗谷	55	83.388	66.0	30	38.314	78.3
	北網	177	254.068	69.7	56	116.026	48.3
	遠紋	72	100.210	71.8	29	47.960	60.5
	十勝	252	361.418	69.7	109	159.615	68.3
	釧路	241	262.805	91.7	127	117.860	107.8
根室	55	78.994	69.6	29	35.101	82.6	
青森県	津軽地域	382	319.158	119.7	208	167.900	123.9
	八戸地域	242	327.458	73.9	108	158.845	68.0
	青森地域	273	317.776	85.9	153	158.663	96.4
	西北五地域	133	176.513	75.3	67	92.173	72.7
	上十三地域	109	186.898	58.3	58	92.654	62.6
	下北地域	44	85.057	51.7	32	43.122	74.2
	盛岡	312	436.327	71.5	166	209.110	79.4
	岩手中部	142	211.121	67.3	57	108.264	52.6
	胆江	83	165.935	50.0	49	84.749	57.8
	両巻	96	174.188	55.1	61	89.279	68.3
	気仙	42	91.735	45.8	34	47.839	71.1
	釜石	75	118.981	63.0	39	61.042	63.9
	宮古	80	121.593	65.8	37	61.633	60.0
	久慈	40	69.987	57.2	17	36.611	46.4
	二戸	44	80.548	54.6	20	41.791	47.9
	仙南	117	207.811	56.3	52	101.164	51.4
	岩沼	105	147.954	71.0	63	67.472	93.4
	仙台	542	769.401	70.4	263	339.300	77.5
	塩釜	102	169.183	60.3	50	74.611	67.0
黒川	32	64.152	49.9	14	28.501	49.1	
大崎	166	231.720	71.6	94	116.325	80.8	
栗原	69	104.904	65.8	36	54.484	66.1	
登米	58	104.869	55.3	52	55.305	94.0	
石巻	185	233.811	79.1	107	113.173	94.5	
気仙沼	71	114.907	61.8	31	55.801	55.6	
秋田県	大館・鹿角	83	154.185	53.8	56	82.635	67.8
	鷹巣・阿仁	41	59.924	68.4	19	31.759	59.8
	能代・山本	69	120.233	57.4	35	65.169	53.7
	秋田周辺	301	426.636	70.6	149	212.637	70.1
	本荘・由利	97	135.016	71.8	44	70.895	62.1
	大曲・仙北	102	185.438	55.0	45	97.055	46.4
	横手・平鹿	70	129.295	54.1	32	67.840	47.2
	湯沢・雄勝	47	98.560	47.7	36	50.646	71.1
山形県	村山	345	623.507	55.3	218	304.908	71.5
	最上	54	106.994	50.5	28	54.892	51.0
	置賜	184	268.478	68.5	138	140.598	98.2
	庄内	257	348.869	73.7	180	185.388	97.1
福島県	県北	296	522.695	56.6	164	247.716	66.2
	県中	378	507.307	74.5	225	242.502	92.8
	県南	84	151.053	55.6	50	74.727	66.9
	会津	242	319.189	75.8	115	171.686	67.0
	南会津	26	47.276	55.0	16	24.856	64.4
茨城県	相双	147	214.266	68.6	69	107.496	64.2
	いわき	409	356.320	114.8	179	173.247	103.3
	水戸	287	414.674	69.2	146	190.812	76.5
	日立	270	283.076	95.4	120	126.912	94.6
	常陸太田・ひたち	231	376.745	61.3	131	168.940	77.5
	鹿行	286	257.680	111.0	92	113.301	81.2
	土浦	283	288.921	98.0	113	128.887	87.7
	つくば	183	222.466	82.3	51	98.840	51.6
栃木県	取手・竜ヶ崎	451	405.135	111.3	152	168.272	90.3
	下館・下妻	263	302.587	86.9	106	141.446	74.9
	古河・岩井	219	216.351	101.2	87	93.420	93.1
	県北	288	309.130	93.2	139	144.251	96.4
	県西	167	214.556	77.8	82	101.824	80.5
	県東・央	655	655.792	99.9	222	296.731	74.8
	県南	336	385.146	87.2	142	171.297	82.9
	尚毛	263	287.246	91.6	98	135.285	72.4
	前橋	298	325.830	91.5	149	149.052	100.0
	高崎・安中	296	386.492	76.6	159	175.721	90.5
群馬県	渋川	74	121.138	61.1	36	55.467	64.9
	藤岡	120	102.543	117.0	44	47.122	93.4
	富岡	66	96.483	68.4	31	46.097	67.2
	吾妻	38	82.603	46.0	31	39.523	78.4
	沼田	74	108.972	67.9	50	54.246	92.2
	伊勢崎	166	200.619	82.7	81	88.843	92.1
	桐生	204	187.805	108.6	113	91.786	123.2
	太田・館林	295	346.601	85.1	109	153.064	71.2

表1 2次医療圏別 SMR (続き)

都道府県	二次医療圏	男			女		
		死亡数	期待死亡数	SMR	死亡数	期待死亡数	SMR
埼玉県	東部	852	921.947	92.4	325	334.016	97.3
	中央	1710	1946.163	87.9	616	752.078	81.9
	西部第一	975	1337.569	72.9	382	507.897	75.2
	西部第二	284	323.651	87.7	130	129.922	100.1
	比企	190	202.342	93.9	69	85.390	80.8
	秩父	124	129.602	95.7	100	62.010	161.3
	児玉	145	127.327	113.9	74	58.486	126.5
	大里	335	348.591	96.1	137	151.437	90.5
	利根	419	531.866	78.8	152	218.519	69.6
	千葉	667	766.902	87.0	224	291.046	77.0
千葉県	東葛南	1071	1249.231	85.7	440	477.234	92.2
	東葛北	953	1089.221	87.5	392	419.894	93.4
	印旛山武	778	740.861	105.0	278	306.456	90.7
	香取海匠	390	381.285	102.3	117	189.082	61.9
	夷隅長生	280	276.157	101.4	85	131.904	64.4
	安房	171	190.289	89.9	82	97.711	83.9
	君津	326	310.685	104.9	114	133.734	85.2
	市原	242	242.734	99.7	68	92.405	73.6
	区中央部	701	596.913	117.4	319	283.001	112.7
	区南部	875	885.126	98.9	391	396.425	98.6
東京都	区西南部	922	1039.289	88.7	498	496.345	100.3
	区西部	832	966.709	86.1	491	460.756	106.6
	区西北部	1417	1630.515	86.9	695	715.815	97.1
	区東北部	1270	1173.734	108.2	540	495.688	108.9
	区東部	1198	1070.207	111.9	521	443.642	117.4
	西多摩	221	355.700	62.1	109	158.450	68.8
	南多摩	893	1135.503	78.6	391	458.557	85.3
	北多摩西部	440	524.708	83.9	196	215.092	91.1
	北多摩南部	563	784.073	71.8	289	340.000	85.0
	北多摩北部	504	630.229	80.0	220	264.945	83.0
神奈川県	島しょ	34	35.141	96.8	20	16.588	120.6
	横浜北部	820	1035.839	79.2	378	419.097	90.2
	横浜西部	869	957.959	90.7	378	387.917	97.4
	横浜南部	1007	983.242	102.4	439	387.690	113.2
	川崎北部	467	522.185	89.4	192	203.807	94.2
	川崎南部	516	456.214	113.1	182	184.158	98.8
	横浜須賀・三浦	684	767.361	89.1	279	341.704	81.6
	湘南東部	480	557.999	86.0	213	229.377	92.9
	湘南西部	423	506.919	83.4	162	205.552	78.8
	県央	567	633.682	89.5	185	234.373	78.9
新潟県	県北	422	537.597	78.5	217	206.619	105.0
	県西	326	348.817	93.5	131	158.712	82.5
	村上	48	96.187	49.9	27	51.958	52.0
	新発田	95	207.088	45.9	44	107.659	40.9
	新津	39	85.860	45.4	17	46.017	36.9
	新潟	467	753.862	61.9	265	363.959	72.8
	巻・三条	148	296.906	49.8	106	142.904	74.2
	長岡	124	302.230	41.0	79	148.373	53.2
	小出	50	105.916	47.2	28	53.272	52.6
	六日町	45	80.766	55.7	19	39.973	47.5
富山県	十日町	55	98.438	55.9	25	50.071	49.9
	柏崎	66	111.858	59.0	40	57.153	70.0
	上越	212	266.271	79.6	104	136.682	76.1
	糸川	40	66.245	60.4	21	34.434	61.0
	佐渡	50	98.880	50.6	39	53.407	73.0
	新川	75	145.277	51.6	42	75.646	55.5
	富山	395	499.385	79.1	190	245.429	77.4
	高岡	275	349.068	78.8	155	173.961	89.1
	砺波	126	160.954	78.3	61	82.327	74.1
	石川	184	226.777	81.1	86	112.563	76.4
石川県	南川中央	536	589.172	91.0	284	282.382	100.6
	能登中部	119	171.783	69.3	69	89.828	76.8
	能登北部	72	124.485	57.8	48	66.798	71.9
	福井・坂井	377	398.267	94.7	255	196.285	129.9
	奥越	93	78.410	118.6	61	40.217	151.7
	丹南	119	196.497	60.6	91	97.809	93.0
	嶺南	123	158.890	77.4	52	79.141	65.7
	山梨地区	408	277.335	147.1	202	131.482	153.6
	甲府	87	86.880	100.1	47	42.388	110.9
	東山梨	83	79.586	104.3	37	39.263	94.2
長野県	峡南	97	85.054	114.0	49	45.324	108.1
	峡西	75	65.466	114.6	37	30.894	119.8
	峡北	116	91.910	126.2	77	44.967	171.2
	富士北麓	99	88.935	111.3	32	40.729	78.6
	東部	96	104.458	91.9	46	49.671	92.6
	佐久	141	235.092	60.0	91	115.757	78.6
	上小	122	221.819	55.0	69	107.532	64.2
	諏訪	189	222.203	85.1	98	104.826	93.5
	上伊那	117	206.524	61.7	58	99.133	58.5
	飯伊	131	212.358	61.7	75	107.410	69.8
岐阜県	木曾	43	46.961	91.6	19	24.999	76.

表1 2次医療圏別 SMR (続き)

都道府県	二次医療圏	男			女		
		死亡数	期待死亡数	SMR	死亡数	期待死亡数	SMR
静岡県	賀茂	100	108.092	92.5	38	53.314	71.3
	熱海伊東	167	137.668	121.3	74	70.994	104.2
	駿東田方	708	625.960	113.1	246	278.024	88.5
	富士	590	340.347	173.4	152	150.936	100.7
	静岡	866	709.226	122.1	317	323.086	98.1
	志太榛原	392	476.955	82.2	161	214.255	75.1
	中東遠	334	439.434	76.0	123	198.746	61.9
	西部	616	804.020	76.6	231	361.583	63.9
	名古屋	1918	1928.488	99.5	817	843.704	96.8
	海部津島	240	289.061	83.0	88	116.992	75.2
愛知県	尾張中部	115	129.007	89.1	48	50.619	94.8
	尾張東部	238	354.957	67.1	96	142.612	67.3
	尾張西部	411	448.539	91.6	141	184.231	76.5
	尾張北部	519	602.313	86.2	225	235.218	95.7
	知多半島	348	506.868	68.7	137	208.550	65.7
	西三河北部	344	328.692	104.7	186	123.475	150.6
	西三河南部	725	804.142	90.2	315	340.598	92.5
	東三河北部	38	82.863	45.9	24	40.339	59.5
	東三河南部	509	614.020	82.9	233	274.001	85.0
	北勢	606	723.609	83.7	346	319.706	108.2
三重県	中勢伊賀	381	471.336	80.8	196	222.520	88.1
	南勢志摩	393	525.896	74.7	206	258.975	79.5
	東紀州	111	114.799	96.7	49	59.976	81.7
	大津	241	269.504	89.4	106	119.599	88.6
	湖南	177	216.423	81.8	69	89.294	77.3
	甲賀	91	124.214	73.3	46	56.130	82.0
	東近江	146	209.784	69.6	83	101.002	82.2
	湖東	98	133.576	73.4	46	64.126	71.7
	湖北	124	165.140	75.1	64	80.761	79.2
	湖西	31	61.822	50.1	24	29.056	82.6
京都府	丹後	133	138.686	95.9	96	73.673	130.3
	中丹	199	236.604	84.1	144	118.749	121.3
	南丹	91	144.081	63.2	39	69.088	56.4
	京都・乙訓	1558	1436.573	108.5	782	700.988	111.6
	山城北	359	382.535	93.8	158	159.005	99.4
	山城南	65	87.497	74.3	35	38.399	91.1
	豊能	955	838.145	113.9	493	361.243	136.5
	三島	743	621.007	119.6	302	253.656	119.1
	北河内	1243	995.408	124.9	558	404.790	137.8
	中河内	1238	756.671	163.6	514	327.428	157.0
大阪府	南河内	751	577.695	130.0	306	251.319	121.8
	堺市	1016	736.211	138.0	401	319.276	125.6
	泉州	1206	764.668	157.7	538	344.860	156.0
	大阪市	4315	2441.990	176.7	1911	1102.383	173.4
	神戸	1979	1394.610	141.9	962	639.083	150.5
	阪神南	1338	872.765	153.3	612	393.871	155.4
	阪神北	763	603.446	126.4	346	259.837	133.2
	東播磨	711	610.678	116.4	297	260.890	113.8
	北播磨	219	296.415	73.9	110	140.088	78.5
	中播磨	774	507.060	152.6	337	237.415	141.9
兵庫県	西播磨	455	293.015	155.3	163	146.379	111.4
	但馬	189	233.142	81.1	106	120.896	87.7
	丹波	108	133.976	80.6	67	69.970	95.8
	淡路	169	184.550	91.6	103	93.037	110.7
	奈良	356	336.731	105.7	154	150.978	102.0
	東和	251	228.190	110.0	108	107.484	100.5
	西和	376	319.368	117.7	155	140.621	110.2
	中和	374	331.041	113.0	155	148.318	104.5
	南和	126	114.049	110.5	64	56.774	112.7
	和歌山	664	459.380	144.5	349	225.309	154.9
和歌山県	那賀	169	104.345	162.0	71	49.714	142.8
	橋本	121	103.193	117.3	68	50.872	133.7
	有田	120	93.406	128.5	45	48.030	93.7
	御坊	83	81.448	101.9	34	42.200	80.6
	田辺	174	160.183	108.6	92	80.293	114.6
	新宮	149	104.366	142.8	76	56.668	134.1
	東部	285	242.432	117.6	182	127.870	142.3
	中部	137	128.367	106.7	56	70.392	79.6
	西部	266	257.000	103.5	111	136.703	81.2
	松江	258	257.059	100.4	109	132.351	82.4
鳥取県	雲南	54	92.021	58.7	39	48.779	80.0
	出雲	194	183.020	106.0	95	94.136	100.9
	大田	122	93.512	130.5	75	53.434	140.4
	浜田	155	111.552	138.9	76	62.197	122.2
	益田	76	90.575	83.9	36	48.399	74.4
	隠岐	40	32.626	122.6	18	18.589	96.8
	鳥取東部	1008	860.417	117.2	497	418.959	118.7
	鳥取西部	773	697.767	110.8	314	331.751	94.6
	高梁・阿新	119	105.243	113.1	42	55.676	75.4
	真庭	48	72.100	66.6	28	38.479	72.8
広島県	津山・英田	257	233.974	109.8	129	124.113	103.9
	広島	1511	1115.814	135.4	706	517.523	136.4
	広島西	203	140.955	144.0	90	66.863	134.6
	呉	534	324.728	164.4	250	166.300	150.3
	広島中央	264	196.229	134.5	122	96.678	126.2
	尾三	467	328.117	142.3	242	168.068	144.0
	福山・府中	702	499.528	140.5	300	236.744	126.7
	備北	162	140.485	115.3	75	76.716	97.8

表1 2次医療圏別 SMR (続き)

都道府県	二次医療圏	男			女			
		死亡数	期待死亡数	SMR	死亡数	期待死亡数	SMR	
山口県	岩国	278	177.734	156.4	117	88.071	132.8	
	柳井	182	126.645	143.7	81	71.367	113.5	
	周南	296	270.143	109.6	144	130.702	110.2	
	防府	125	117.510	106.4	43	59.044	72.8	
	山口	204	206.558	98.8	113	107.859	104.8	
	宇部・小野田	362	272.555	132.8	161	140.999	114.2	
	下関	444	317.784	139.7	219	165.435	132.4	
	長門	50	54.137	92.4	35	29.780	117.5	
	萩	84	83.138	101.0	49	45.712	107.2	
	徳島県	東部1	577	435.759	132.4	271	216.232	125.3
東部2		99	103.516	95.6	48	53.551	89.6	
南部1		177	159.102	111.2	92	78.528	117.2	
南部2		41	37.974	108.0	14	20.437	68.5	
西部1		84	62.548	134.3	35	33.565	104.3	
西部2		59	68.157	86.6	31	37.923	81.7	
大川		84	110.794	75.8	46	55.045	83.6	
小豆		41	45.763	89.6	12	25.233	47.6	
高松		493	401.241	122.9	228	192.267	118.6	
中讃		316	337.625	93.6	150	168.398	89.1	
愛媛県	三豊	132	162.814	81.1	60	82.270	72.9	
	宇摩	106	97.613	108.6	30	48.934	61.3	
	新居浜・西条	323	258.956	124.7	129	129.988	99.2	
	今治	224	205.579	109.0	114	107.640	105.9	
	松山	930	589.490	157.8	390	291.198	133.9	
	八幡浜・大洲	183	222.108	82.4	82	119.236	68.8	
	宇和島	176	166.835	106.1	70	90.614	77.3	
	高知県	安芸	110	79.573	138.2	85	42.432	200.3
	中央	612	587.534	104.2	338	312.083	108.3	
	高幡	90	91.795	98.0	43	48.650	88.4	
福岡県	幡多	124	127.314	97.4	47	69.220	67.9	
	福岡・糸島	1484	1060.058	140.0	771	510.382	151.1	
	粕屋	286	197.751	144.6	121	92.781	130.4	
	宗像	175	140.682	124.4	86	65.676	130.9	
	筑紫	366	297.296	123.1	162	131.048	123.6	
	甘木・朝倉	140	95.078	147.2	74	52.003	142.3	
	久留米	809	414.843	195.0	361	210.626	171.4	
	八女・筑後	297	147.558	201.3	155	77.536	199.9	
	有明	582	278.212	209.2	253	154.383	163.9	
	飯塚	375	193.536	193.8	165	109.484	150.7	
佐賀県	直方・鞍手	231	125.368	184.3	110	69.500	158.3	
	田川	270	154.215	175.1	115	88.374	130.1	
	北九州	1695	1122.788	151.0	836	558.253	149.8	
	京築	325	195.116	166.6	142	101.588	139.8	
	中部	596	332.607	179.2	371	173.404	214.0	
	東部	191	104.822	182.2	99	52.350	189.1	
	北部	175	140.378	124.7	88	75.775	116.1	
	西部	73	82.706	88.3	56	44.449	126.0	
	南部	231	181.368	127.4	144	100.656	143.1	
	長崎県	長崎	717	535.945	133.8	340	278.519	122.1
熊本県	佐世保	271	244.049	111.0	163	129.611	125.8	
	県央	237	242.534	97.7	116	123.794	93.7	
	162	178.972	90.5	74	96.339	76.8		
	152	109.219	139.2	68	60.923	111.6		
	77	55.452	138.9	41	31.097	131.8		
	83	40.779	203.5	26	22.858	113.7		
	58	39.637	146.3	28	21.238	131.8		
	41	44.352	92.4	19	21.865	86.9		
	715	544.359	131.3	302	276.761	109.1		
	198	153.905	128.7	87	81.198	107.1		
大分県	有明	260	198.817	130.8	100	104.840	95.4	
	鹿本	115	101.430	113.4	52	53.238	97.7	
	菊池	173	150.872	114.7	82	74.138	110.6	
	阿蘇	80	88.848	90.0	46	46.307	99.3	
	上益城	117	104.626	111.8	73	54.035	135.1	
	八代	195	162.508	120.0	89	86.619	102.7	
	芦北	72	71.099	101.3	52	39.645	131.2	
	球磨	126	119.907	105.1	66	65.331	101.0	
	180	173.917	103.5	90	99.328	90.6		
	67	51.980	128.9	22	27.925	78.8		
宮崎県	別府遠見	229	199.509	114.8	144	107.651	133.8	
	大分	414	424.768	97.5	186	196.523	94.6	
	臼津	76	83.142	91.4	43	42.872	100.3	
	佐伯	85	97.360	87.3	38	51.995	73.1	
	大野	87	60.849	143.0	50	32.315	154.7	
	34	41.770	81.4	24	22.374	107.3		
	159	121.838	130.5	85	64.445	131.9		
	138	86.283	159.9	76	46.698	162.7		
	132	107.276	123.0	73	59.265	123.2		
	370	365.075	101.3	213	178.867	119.1		
鹿児島県	都城北諸県	182	199.824	91.1	116	105.067	110.4	
	宮崎東諸県	177	176.159	100				

図1 二次医療圏別 SMR 分布図 (2001-05 年、男)

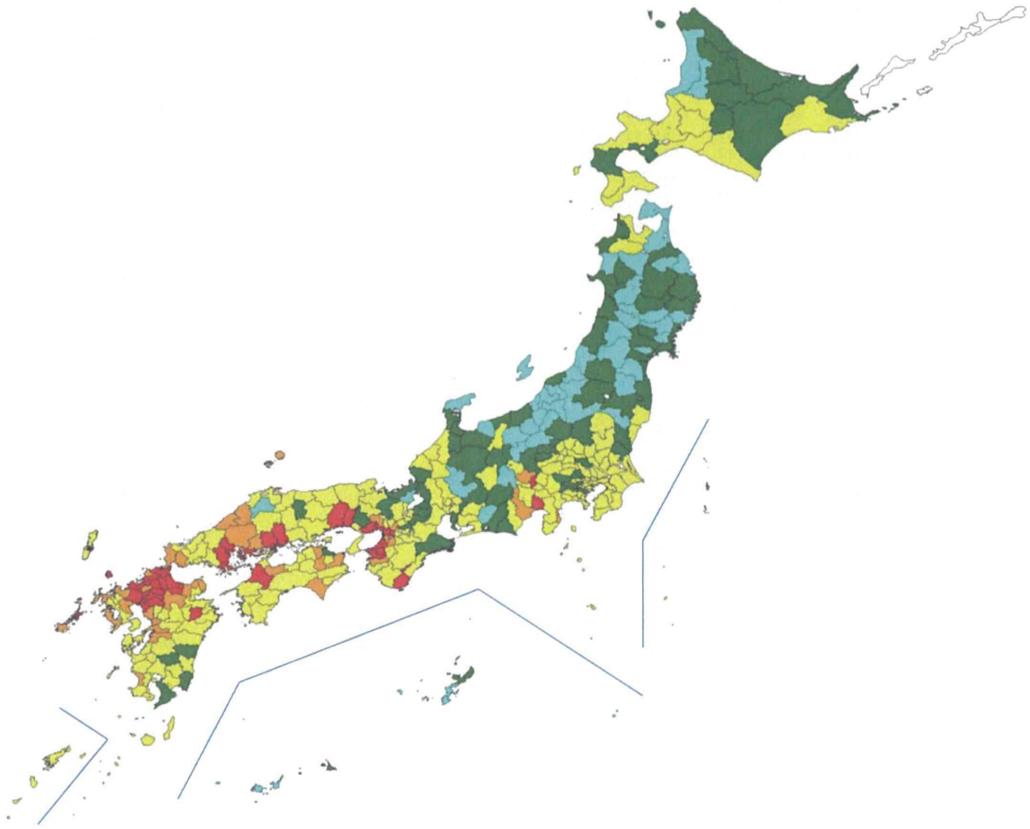


図2 二次医療圏別 SMR 分布図 (2001-05 年、女)

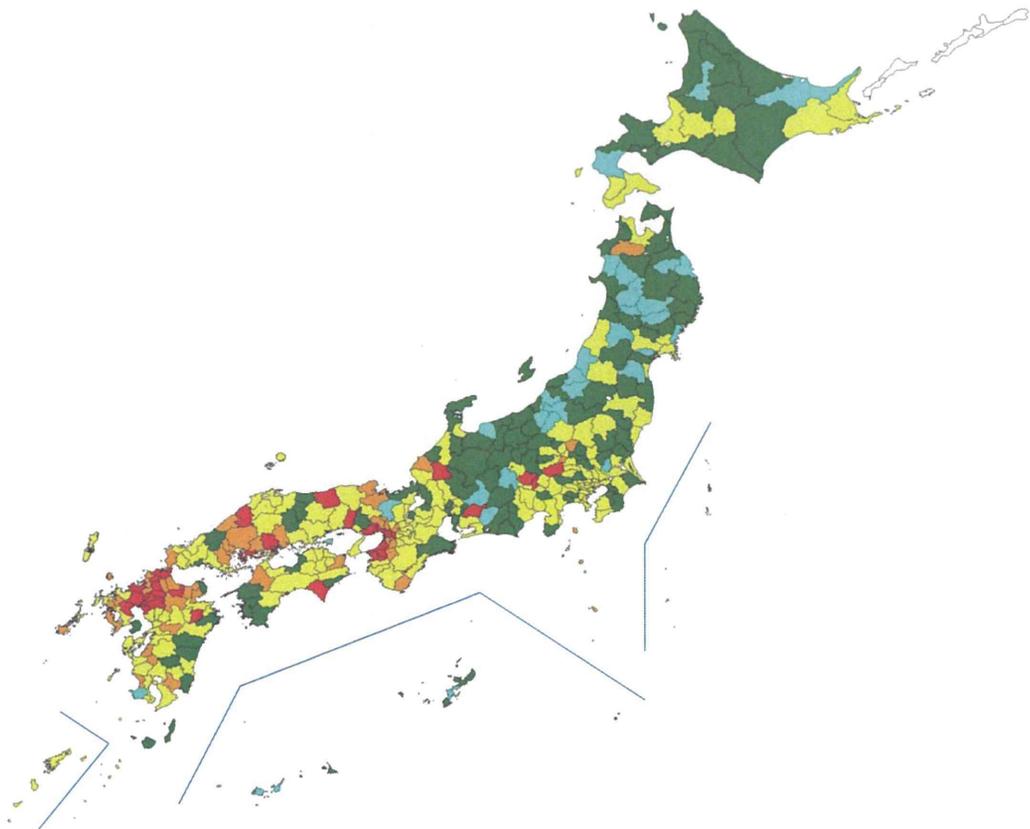


図3 市町村別 SMR 分布図 (2001-05 年、男)

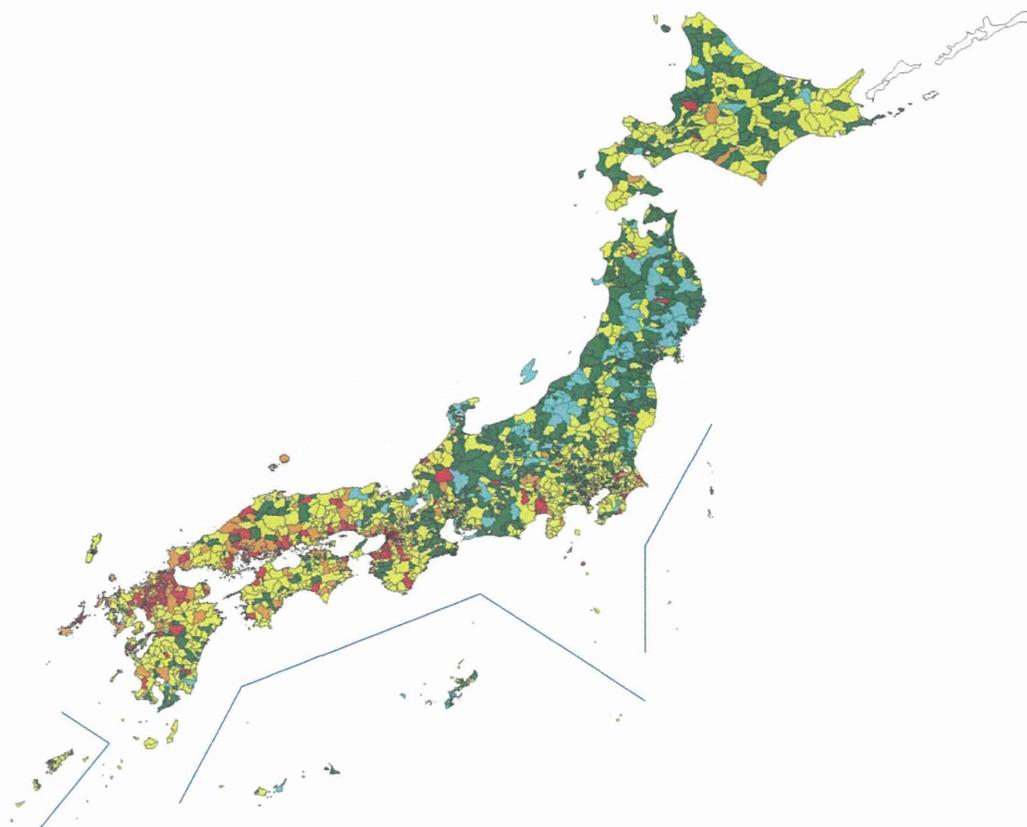


図4 市町村別 SMR 分布図 (2001-05 年、女)

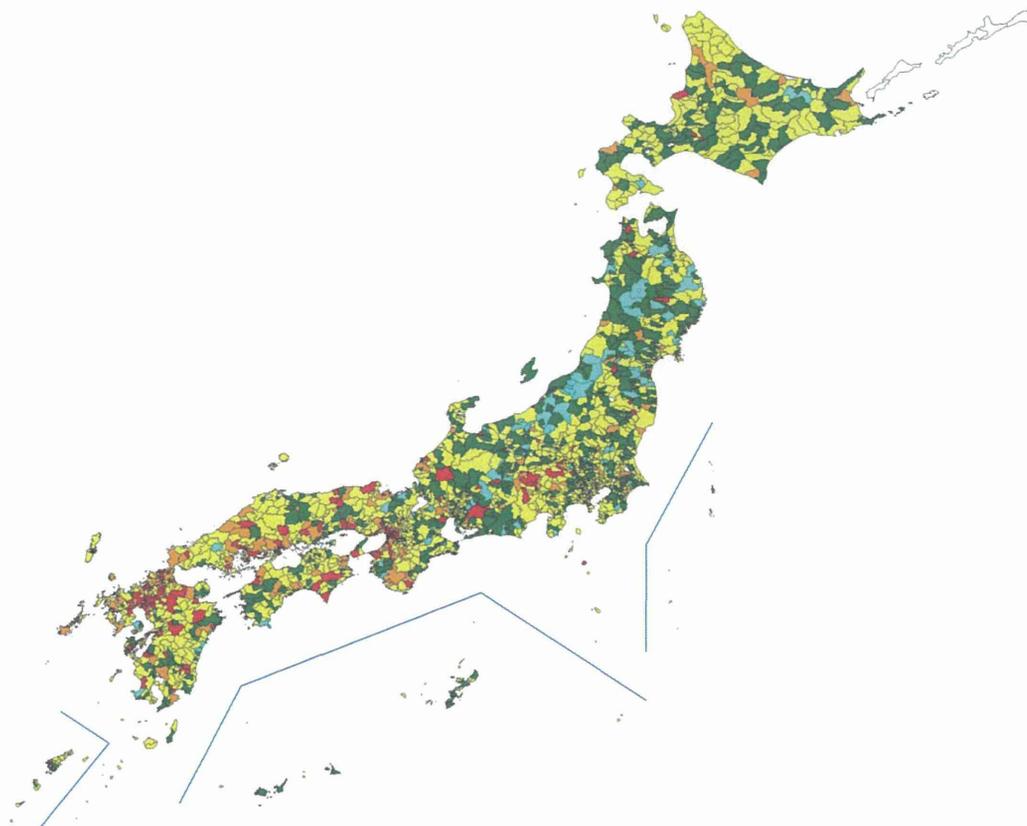


図5 二次医療圏別 SMR 分布図 (2001-05 年、男)  
[IDW による連続的分布表示]

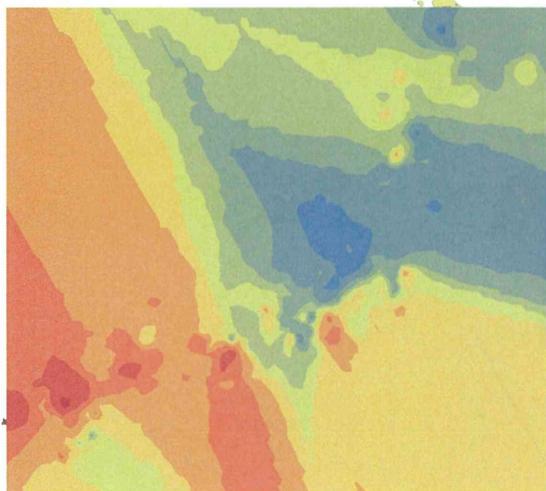


図6 二次医療圏別 SMR 分布図 (2001-05 年、女)  
[IDW による連続的分布表示]

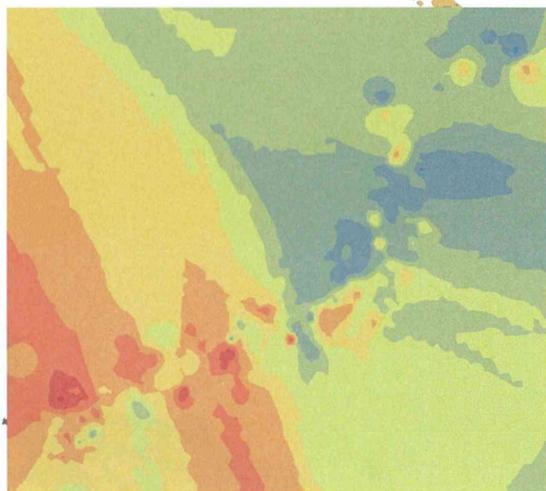


図7 市町村別 SMR 分布図 (2001-05 年、男)  
[IDW による連続的分布表示]

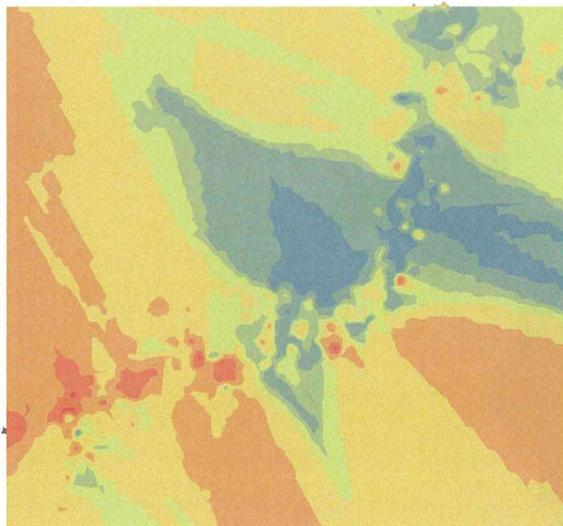
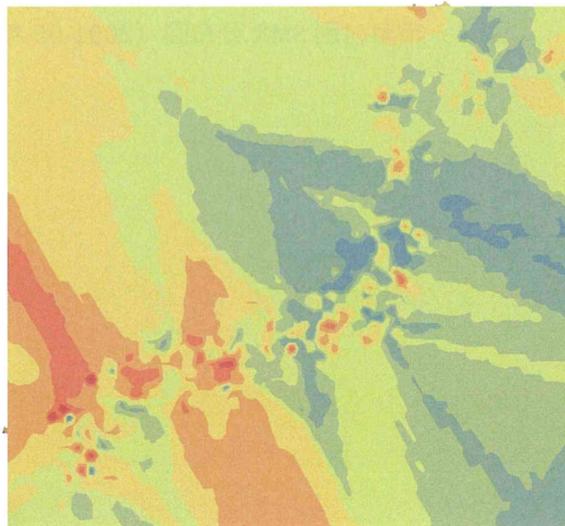


図8 市町村別 SMR 分布図 (2001-05 年、女)  
[IDW による連続的分布表示]



## 1999年から2013年に感染症法に基づき届出された急性C型肝炎の疫学解析

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨：感染症サーベイランスにより、感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられる。本研究では1999年から2013年に届出された急性C型肝炎の発生数、感染経路などについて解析した。2009年以降は発生数は30-40人/年と落ち着いていたが、感染経路として男性同性間での性的接触による感染が増加傾向にあった。急性C型肝炎の発生は抑えられているもの、感染源不明の症例が依然約半数を占めており、さらにHIV感染同性愛者間にて急性C型肝炎が報告されており、感染源を共有している可能性、濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。今後、急性C型肝炎の抑制のためには半数以上を占める急性C型肝炎の感染源不明症例について詳細な検討が必要である。また、HIV同性愛者の急性HCV感染については、継続的な啓発活動が必要と考えられた（本研究は感染疫学センターと共同で行われた）。

### A. 研究目的

サーベイランスにより、感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられる。本邦では感染症法に基づいて急性C型肝炎のサーベイランスを行っている。本研究では1999年から2013年に届出された急性C型肝炎の発生数、感染経路などについて解析した。さらに、急性肝炎の発生の抑制に対する行政の対応について提言を目指す。

### B. 研究方法

#### (1) C型急性肝炎の疫学

感染症法による届出基準に基づき提出された1999年4月から2013年12月までの間に届け出されたC型急性肝炎症例について、年別発生状況、年齢別分布、感染原因・経路等について解析した。

#### (2) HIV感染同性愛者のC型急性肝炎

サーベイランスの結果、HIV感染同性愛者におけるC型急性肝炎の発症が増加傾向を示したので、遺伝子レベルでの解析を行

った。

（倫理面への配慮）

本研究は感染研の倫理委員会の認可のもと行われている。検体及びその情報については全て診療所で匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

### C. 研究結果

#### (1) C型急性肝炎の疫学

感染症法に基づき1999年から2013年に報告された急性C型肝炎ウイルスの届出数、感染経路の解析を行った。報告数は2001年以降減少傾向にあり、2009年以降は30-40人/年と下げ止まり傾向にあった。性別・年齢別報告数では、男女共30-34、55-59歳の2つのピークが認められた。感染経路としては、原因不明が半数を占めるが、医療行為等に伴うものや性的接触が続いた。感染経路別の年別報告数では、医療行為等に伴うもの、静脈注射、医療行為以外での針等の刺入、輸血、鍼治療などはすべて減少傾向を示していたが、性的接触が

2005年から増加傾向を示し、特に男性同性間での性的接触による感染が増加していた。

## (2) HIV 同性愛者の HCV 遺伝子の解析

2012年に発生した HIV 同性愛者の急性 HCV 感染 4 症例 (2012A, B, C, D) の血清から HCVRNA をクローニングし、その遺伝子配列を比較した。4 例中 3 症例で遺伝子型 1b および 2a の HCV が共感染していた。患者 2012A, B, C、それぞれの主要クローンの超可変領域のヌクレオチド配列を比較したところ、患者 2012A と B は相同性が 96% と高値を示し、さらに E2 領域の 5 末端に特徴的な 3 ヌクレオチドの欠損を見出した。HIV 感染同性愛者間で、感染源を共有している可能性、濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。そこで、保健所、エイズ診療拠点病院を通じて、患者に注意喚起を行ったところ、2013 年の HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例数は減少した。しかしながら、2014 年再び HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例の報告が増加したため、2014 年に発生した HIV 同性愛者の急性 HCV 感染 3 症例 (2014F, G, H) 遺伝子レベルの解析を行った。患者 2014E, F, G それぞれの主要クローンの超可変領域のヌクレオチド配列を比較したところ、患者 2014E と F は相同性が 98% と高値を示した。2012 年および 2014 年の HIV 同性愛者の急性 HCV 感染について比較したところ、2012 年に発生した急性肝炎患者 A と B は相同性 96%、2014 年の患者 E と F は相同性 98% と高く、さらに 2012 年の患者 C と 2014 年の患者 G も 94% と高い相同性を認めた。

## D. 考察

感染症法に基づき 1999 年から 2013 年に報告された急性 C 型肝炎ウイルスの届出数、感染経路の解析を行った。報告数は 2001 年以降減少傾向にあり、2009 年以降は 30-40 人/年と落ち着いていたが、感染経路としては男性同性間での性的接触による感染が増加傾向にあった。2014 年の男性同性間での感染者の血清 5 人を解析したところ、

3 人は遺伝子型 1b と 2a の共感染であった。さらに、そのうち 2 人は超可変領域に同じ欠損変異を持つホモロジーの高いウイルスが検出できたことから、HIV 同性愛者間での特定の遺伝子配列を有する C 型肝炎ウイルスが蔓延している可能性が示唆された。

## E. 結論

急性 C 型肝炎の発生は抑えられているものの、感染源不明の症例が約半数を占めていた。HIV 感染同性愛者間にて急性 C 型肝炎が報告されており、感染源を共有している可能性、濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。

今後、急性 C 型肝炎の抑制のためには半数以上を占める急性 C 型肝炎の感染源不明症例について詳細な検討が必要と考えられる。また、HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例の増加については、保健所、エイズ診療拠点病院において HIV 感染患者に注意喚起を行ったが、1 年後急性 C 型肝炎ウイルス性肝炎の再発生を認めたことから、継続的な啓発活動が必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Okada M, Sugiyama M, Kojima S, Tanaka Y, Mizokami M, Li J, Tong S, Wakita T. Dysregulation of Retinoic Acid Receptor Diminishes Hepatocyte Permissiveness to Hepatitis B Virus Infection through Modulation of NTCP Expression. *J Biol Chem.* 2014 30. pii: jbc. M114.602540.
- 2) Saito K, Shirasago Y, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M. Targeting cellular squalene synthase, an enzyme essential for cholesterol biosynthesis, is a potential antiviral strategy against hepatitis C virus. *J Virol.* In press
- 3) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. *J Gen Virol.* 2014; 95:60-65.
- 4) Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki