

Post SVR syndrome (八橋)

1.SVR後の肝発がん

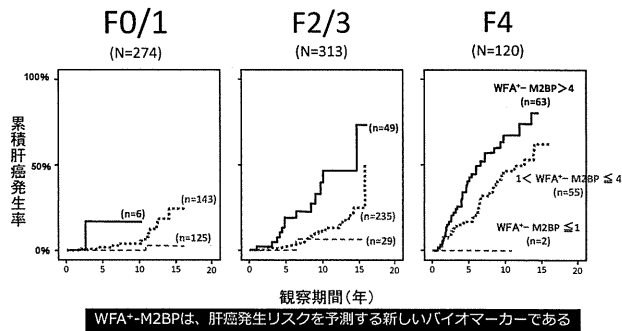
2.高LDL血症

Meissner EG et.al. Hepatology 2015;61:790-801
Townsend K et.al. AIDS RESEARCH and HUMAN RETROVIRUSES 2015

3.HBV再活性化

Collins JM, et al. Clin Infect Dis 2015; 61:1304-6

線維化進展度別のWFA⁺-M2BP値と累積肝癌発生率

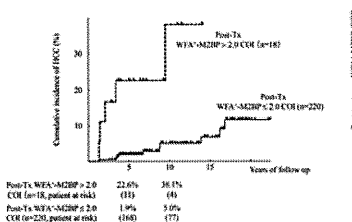


WFA⁺-M2BPは、肝癌発生リスクを予測する新しいバイオマーカーである

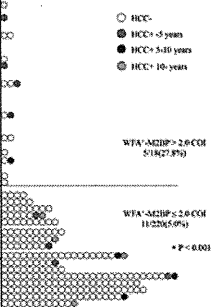
K.Yamasaki,M.Tateyama and H.Yatsuhashi. Hepatology 2014

SVR24判定時のWFA⁺-M2BP値がSVR後の肝発癌を予測する

Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response.



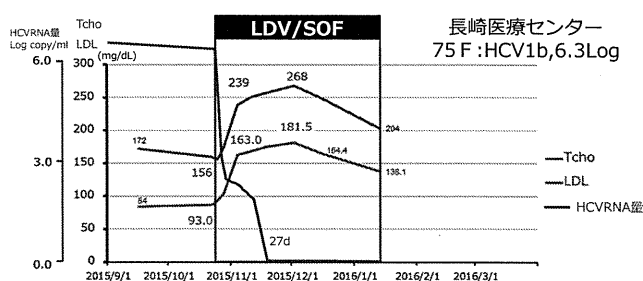
SVR24判定時のWFA⁺-M2BP値の分布 (N=238)



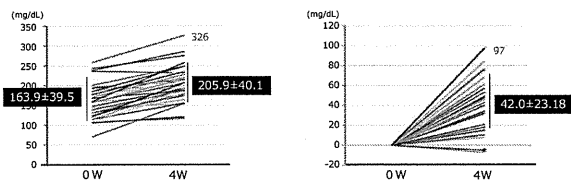
SVR24判定時のWFA⁺-M2BP値が2.0以上の例は高率に5年以内に肝発癌する

R.Sasaki,K.Yamasaki,H.Yatsuhashi et.al.PLOS ONE 2015

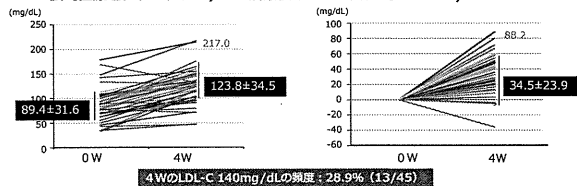
SOF/LDV治療開始4週目から高LDL血症(>140mg/dL)を呈した症例



長崎医療センター、SOF/LDV治療後のTchoの変化 (0W-4W) N=45

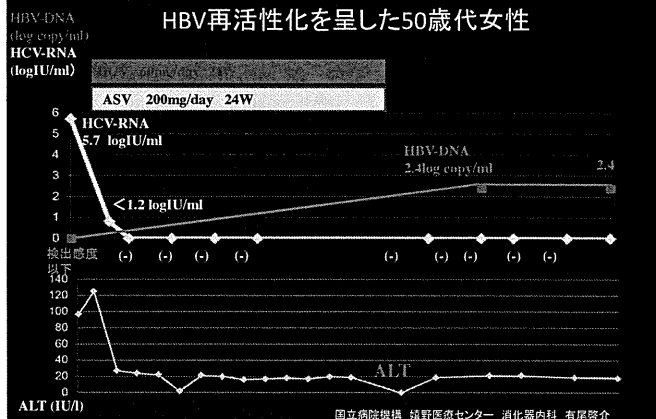


長崎医療センター、SOF/LDV治療後のLDLの変化 (0W-4W) N=45



4WのLDL-C 140mg/dLの頻度: 28.9% (13/45)

HBV再活性化を呈した50歳代女性



研究課題：肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究

平成28年度への課題

- (1) 肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を実際に用いて患者相談、支援をおこないながら、このシステムを評価するとともに、更なる改良をおこなう。研究終了後には、肝疾患診療連携拠点病院など、多くの患者相談をおこなっている施設での導入、利用を目指す。
- (2) アスナブレビル/ダクラタシル併用治療、ソホスブビル/リバビリン併用治療、ハーボニー治療の効果判定、non-SVR症例の特徴、問題点を明らかにする。non-SVR症例の相談支援を検討する。
- (3) DAAs既治療例に対するDAAs再治療の問題点を検討する

利益相反について

利益相反の有無等（平成27年度）

- ア 利益相反の有無 有・~~無~~（いずれかを記載）
イ 利益相反がある場合には具体的内容（以下に記載）

中外製薬株式会社：使途特定寄附金

他の研究班への参加状況

研究代表者が、「肝炎等克服政策研究事業」の他の研究班の研究分担者として参加しているか（ア又はイに記載）（平成27年度）

ア 他の研究班の研究分担者として参加していない。

イ 他の研究班の研究分担者として参加している。（以下①、②を記載）

①（参加研究班名）「〇〇〇〇研究班」（研究代表者名：〇〇〇〇）

② 他の研究班で担当している研究と、今回申請している研究の違い

（注1）研究内容が重複していないことを具体的に説明してください。

（注2）複数の研究班の分担者になっている場合は、すべての研究班を記載してください。

① 「我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究」班
（研究代表者名：平尾 智広）

② 平尾班でも実施している患者アンケート調査の対象が国立病院機構通院患者である点は重複しているも、研究目的、研究方法は、重複していない。

合同研究班会議開催状況

他の研究班と合同での研究班会議開催状況（平成27年度）

ア 他の研究班と合同で研究班会議を開催していない。

イ 他の研究班と合同で研究班会議を開催している。
（開催している場合は、①開催日、②他の研究班の名称、③他の研究班の研究代表者名を記載してください）

平成 27 年度 肝炎等克服政策研究事業『成果概要』

研究課題：肝炎等克服政策研究事業の企画及び評価に関する研究

課題番号：H26-肝政-指定-006

予定期間：H26 年度から H28 年度まで

研究代表者：山内 和志

所属研究機関・所属部局：国立感染症研究所

職名：企画調整主幹

交付額(含む間接経費):1 年目 1,981,000 円 2 年目 2,500,000 円 合計 4,481,000 円

I. 研究の背景・意義

本研究は、肝炎等克服政策研究事業で実施する研究課題についての研究企画とその評価の支援を行うことにより、当研究事業の適切かつ円滑な実施を図るものである。

- (1) 肝炎等克服政策研究事業についての適切な企画及び評価を行い、事業の効果的实施が可能となるようにする。
- (2) 同研究事業について、課題相互の重複を少なくすること等により、研究の効率的な実施が可能となるようにする。
- (3) PO(Program Officer: 以下、PO と略す。)等の研究班会議への出席により、研究者へのアドバイスをを行い、研究者への支援を行う。

II. 研究の目的

肝炎等克服政策研究事業において実施する研究課題の評価及び企画の実施、研究成果や肝炎等に関する情報の活用、評価方法の改善等を図ることで、肝炎等克服政策研究のより円滑・適切な実施に資することを目的とする。また、その成果を「肝炎研究 10 カ年戦略」等踏まえた行政・国民ニーズに即した肝炎関連研究の一層の推進に役立てることで、肝炎等の脅威から国民の健康や生活を守ることにつながると期待される。

本研究では具体的に、各研究班会議に出席し、研究の進捗状況の把握、評価委員への情報提供を行い、肝炎研究等の専門家（評価委員）による適切な研究課題の評価を支援するほか、下記を実施する。

(1) 適切な企画・評価と研究事業の効率的な実施

- ・新規公募課題応募者に対しヒアリングを開催
- ・研究成果発表会の開催
- ・評価支援システムの運用

(2) 研究者への支援

- ・研究班会議等への参加（評価委員の助言を各研究班が適切に取り入れ、研究の推進に役立てられるよう進捗管理・アドバイス・調整）
- ・評価委員、PO の助言等に基づく研究デザインの整理
- ・PO との情報共有を促進するための会議などの開催、活動支援システムの運用

Ⅲ. 1 年間の研究成果

・研究代表者(山内 和志)

(1) 研究班相互の分担状況、共同研究班会議開催状況の把握

評価委員からの要望に基づき、①利益相反の有無、②他の研究班に分担研究者として参画しているか、③共同研究班会議の開催状況を把握し、研究課題の評価に資するよう、研究成果発表会の資料に掲載し(評価委員に全体票を送付した)、前記把握内容を、厚生労働省肝炎対策推進室に提供し、事業全体として適切な課題の設定となるよう支援した。

(2) 「研究評価支援システム」を用いた各評価委員への評価依頼

平成 27 年度においては、これまで開発してきたシステムを積極的に活用し、評価業務の効率化を図った。また、システムについて評価入力、集計業務、データ保存等の機能追加を行う等改善を行った。更にセキュリティ強化のため、より安定性及び安全性の高いサーバへの移行等を行った。

(3) 「班会議情報共有システム」の施行

平成 26 年度より実施した、P0 と厚生労働担当者とともに班会議の情報を共有するための、インターネットを利用した「班会議情報共有システム」を積極的に活用し、当事務局で得た班会議開催情報をこのシステムから、P0、厚生労働担当者に発信することにより三者間の情報共有、情報交換が効率化され、各班会議により迅速に対応できるようになった。セキュリティ強化のため、より安定性及び安全性の高いサーバへの移行等を行った。

(4) ヒアリング、研究成果発表会の開催

事前評価委員会開催前に、来年度新規応募課題に対して「ヒアリング」(プレゼンテーション+質疑応答)を実施し、事前評価委員が応募課題の内容をより深く理解し、評価することを支援する(平成 28 年 2 月 12 日)。

同様に、中間・事後評価委員会開催前に、「研究成果発表会」を開催し、中間・事後評価委員、P0 が研究内容をより深く理解することを支援する(平成 28 年 1 月 28 日)。

(5) 「研究成果概要」のとりまとめ

中間・事後評価委員会開催前に、各研究班に対し「研究成果概要」の提出を依頼し、中間・事後評価委員へ送付し、中間・事後評価委員が事前に各班の研究内容に関する理解を深められるよう支援し、書面評価が効率的な実施に貢献した。中間・事後評価委員会終了後、「研究成果概要」を取りまとめ関係各所へ公表する予定としている(平成 27 年度内)。

(6) 班会議への専門家の参加(研究班へのアドバイス、評価委員への報告)

オブザーバーとして P0 が班会議に出席し、各班の研究内容に関して情報収集を行うと共に、研究班へのアドバイスも行い、班会議出席後に P0 が作成した報告書を取りまとめた上で、評価委員へ参考資料として提供することで、評価委員による適切な評価を支援し、研究事業の質の担保や、研究の円滑な実施に貢献した。また、P0 会議を開催し、各研究班の進捗状況の把握や支援に関する情報共有について、「班会議情報共

有システム」の検証ならびに、今後の研究推進の支援方法の改善や研究成果の活用について検討を行った。P0 は日本医療研究開発機構 (AMED) の P0 を兼務していることから、感染症に関する研究開発との連携についても意見交換を行った。

(7) 「知の市場」などを利用し、関連する研究班の活動に係るアウトリーチ活動を行うことで、肝炎等に関して国民および社会の理解増進を図った。

IV. 平成 28 年度の課題

(1) 研究評価業務の改善

研究企画・評価をより適切に実施し、研究者や、評価委員等の、研究事業事務の負担を軽減するため、研究評価業務の一層の改善が望まれる。

(2) 評価支援システム・班会議情報共有システムの改善

平成 27 年度は評価入力、集計業務、データ保存等の機能追加を行い、システムの強化及び改善を行った。今後もさらに、円滑な運用ができるよう改善を加えていく必要があると考えられることから、今年度の班会議・評価委員会の終了後、評価委員ならびに P0 に対してアンケートを実施し、意見を取り入れた有効的な改善を行う。

(3) 一層の研究支援

研究者への支援については、肝炎を巡る国内外状況を踏まえ、着実な政策面への貢献を支援していくことが望ましいと考えられた。

V. 行政施策への貢献

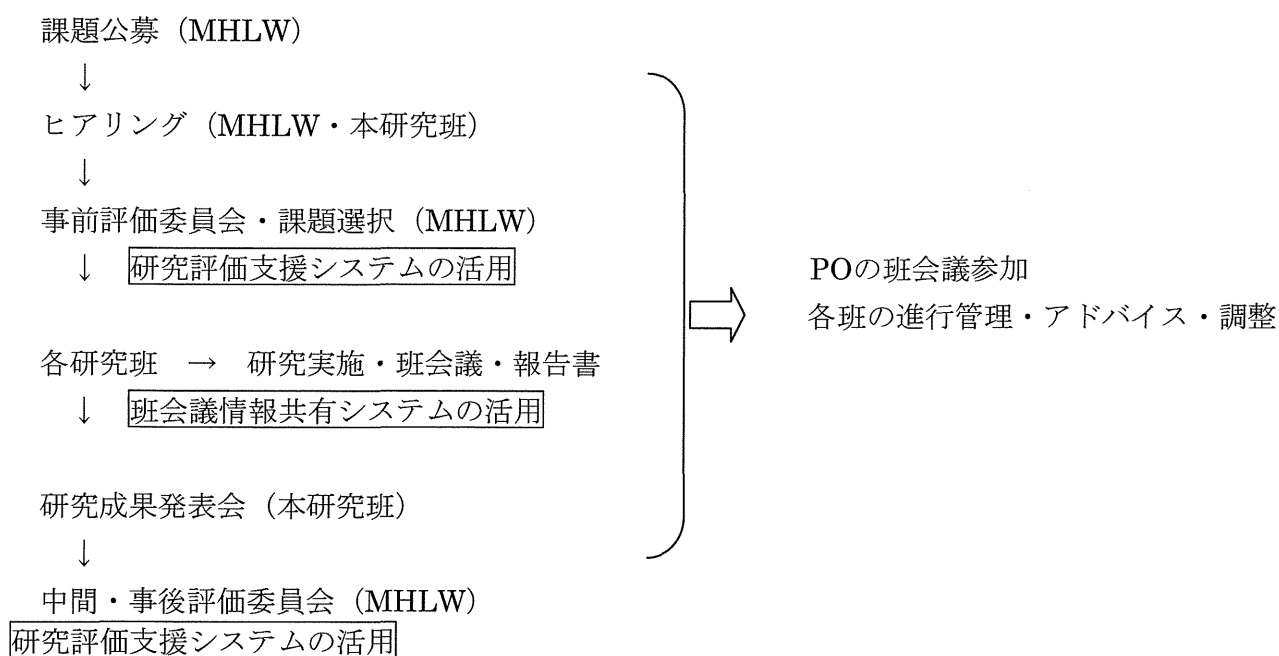
(1) 政策研究事業の企画と評価について円滑な実施への貢献。

(2) 研究成果を厚生労働省へ適宜情報提供し、行政施策へ反映。

VI. 1 年間の本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

特になし。

VII. 2 年間の研究成果の概要図等



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

平成 11 年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 (内科学)

平成 16 年 ハーバード大学公衆衛生学校 MPH

平成 17 年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 (医療管理学)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

・主な研究課題

公衆衛生学、内科学、医療管理学

・これまでの研究実績

(原著論文)

1. Kinoshita H, Terazawa K, Aoki Y, Hitosugi M, Yamanouchi H, Oikawa E, Yamauchi K, Yoshida K. More descriptive sub-coding for the source or place of carbon monoxide poisoning would be required for the revision of ICD-11. Leg Med (Tokyo). 2009 Nov;11(6):312.
2. Yamauchi K, Funada T, Shimizu H, Kawahara K. What factors are affecting physician payment by acute care hospitals in rural Japan? J Med Dent Sci. 2007 Mar;54(1):57-63.
3. SHINBO I, FUSHIMI K, KASAHARA M, YAMAUCHI K, SASAKI S, AND MARUMO F. Functional analysis of aquaporin-2 mutants associated with nephrogenic diabetes insipidus by yeast expression. Am J Physiol. 1999 Nov;277(5 Pt 2):F734-41.

4. KAWASAKI M, FUKUMA T, YAMAUCHI K, SAKAMOTO H, MARUMO F, AND SASAKI S. Identification of an acid-activated Cl(-) channel from human skeletal muscles. Am J Physiol. 1999 Nov;277(5 Pt 1):C948-54.
5. YAMAUCHI K, FUSHIMI K, YAMASHITA Y, SHINBO I, SASAKI S, and MARUMO F. Effects of missense mutations on rat aquaporin-2 in LLC-PK1 porcine kidney cells. Kidney Int. 1999 Jul;56(1):164-71.
6. Ishibashi K, Yamauchi K, Kageyama Y, Saito-Ohara F, Ikeuchi T, Marumo F, Sasaki S. Molecular characterization of human Aquaporin-7 gene and its chromosomal mapping. Biochim Biophys Acta. 1998 Jul 30;1399(1):62-6.
7. ナトリウム代謝異常 下垂体腫瘍摘出後 20 年後に SIADH を発症した 1 症例 臨床体液 1996 May; 23(1): 31-35
8. 小腸粘膜下腫瘍によるイレウスで急性腎不全に至った一症例 臨床体液 1995 Sept; 22(1): 27-29
9. 山内和志, 辻野元祥, 今井泰平, 七里眞義, 太田一樹, 岩科将虎, 平田結喜緒, 丸茂文昭「左副腎褐色細胞腫を摘出後も発作性高血圧が持続し、後に多発性内分泌腺腫症 2 A 型と判明した一例」 血圧 1995; 2(1): 95-98

(総説)

1. 国際動向 (特集 国際生活機能分類(ICF)の現況と問題点) 東京: 医学書院, 総合リハビリテーション, 37(3) 2009.3, 193-195
2. 遺伝子診断 遺伝子クローニングとその応用 東京: 東京医学社, 腎と透析 43 巻, 1997.11, 810-812

3 年目研究課題

平成 27 年度 肝炎等克服政策研究事業 『成果概要』

研究課題：急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

課題番号：H25-肝炎-一般-010

予定期間：H25 年度から H27 年度まで

研究代表者：田中 純子

所属研究機関・所属部局：広島大学・大学院医歯薬保健学研究院

職名：教授

交付額(含む間接経費)：1 年目 40,000,000 円 2 年目 40,000,000 円 3 年目 43,950,000 円合計 123,950,000 円

I. 研究の背景・意義

肝炎・肝がん対策の構築には、疫学、数理疫学、臨床病理学的根拠に基づいた研究が必要である。

- (1) 2010 年代の時代に即応した感染予防対策および肝炎対策を構築する面から、地域・年代ごとの肝炎ウイルス感染状況（新規感染率 incidence, 有病率 prevalence）の把握が必要である。
- (2) キャリア率、キャリア数あるいは患者数の現状把握が求められている。肝がん死亡数を含むこれらの近未来予測が必要である。肝炎ウイルス感染の自然経過（長期経過）と予後が明らかではない。
- (3) 肝炎ウイルス検査の機会が拡大したが、感染が明らかになったキャリアの医療機関受診率は低く、医療機関未受診者および治療導入に至らないキャリアの現状把握と対策が求められている。また、これまで行ってきた肝炎・肝がん対策の効果評価や目標値の設定が必要である。

II. 研究の目的

肝炎、肝がんによる健康被害の抑制と防止および体制整備を目的とした 3 つの課題を示す。

- a. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究
- b. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究
- c. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

これらの結果は、肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータであり、時代に即応した種々の肝炎ウイルス関連事案の評価、再構築に対応可能な疫学的基礎資料となると期待できる。

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者（田中 純子）研究全体の統括・協議、研究進捗状況の確認、および下記の研究を実施した

- (1) 特性の異なる大規模集団における肝炎ウイルス感染状況の把握。(i) 初回献血者集団(1995 年-2011 年、約 1000 万人の出生年別にみた感染状況から 1986 年後出生世代の HBV/HCV 陽性率は低率のまま留まった。(ii) 検診受診者：広島県 2007 年 4 月から 2012 年 8 月に事業主検診、人間ドックを受診し肝炎ウイルス検査を受けた 38,668 人(男：女、20,554 人：18,614 人)の感染状況及び医療機関受診率を明らかにした。岩手県検診集団約 10 万人を対象とした感染状況(HBs 抗原、HBs 抗体)。(iii) 職域集団：2011～2015 年広島県内職域事業所で肝炎ウイルス検査(出前) 2,285 人を行い、HBV1.01%、HCV0.44%。受検率は低率 14%。36%は検査機会が無い。紹介状システムを導入し受療促進、他癌例・肝癌再発例を見いだした。
- (2) 推計患者調査、レセプト解析、大規模集団における肝炎ウイルスキャリア率、マルコフモデルによる病態推移確率等の解析を行い得た成績を用いて、2011 年時点における肝炎ウイルス持続感染者数を推計し、かつ 2000 年との比較を行った。また、HCV についてはウイルス排除率の多寡別に 2030 年までの将来予測モデルを構築し、HCV 感染者数の推定予測を行った。DAA による効果をみた。
- (3) H23 年度全国肝炎受検率調査データを基に sub 解析を行い、都道府県別の認識・非認識別・年代性別の受検率、その理由等問題点を明らかにし、各自治体の肝炎対策推進のための基礎資料を提示した。
- (4) 原発性肝癌症例における成因調査：2013～2015 年に広島県内新規に診断された肝癌 273 例中、HBV 由来 21.2%、HCV 由来 49.1%、NBNC は 30.8%であった。なお、NBNC のうち HBc 抗体陽性率は 40.5%であり、HBV 持続感染や HBs 抗原消失との関連を検討する必要性が示唆された。
- (5) 全国多施設共同調査 8 施設 6,881 名の出生年別 HCV 遺伝子型(genotype) 分布の変遷と感染経路の推定を行う。中間報告 Genotype 1b :64.5%, 2a:23.3%, 2b:8.4%。
- (6) 1940-2010 年における肝癌+肝硬変による死亡予測の数理モデル(Age-Period-Cohort model)の構築を行い、肝癌死亡 APC 解析よりも女性死亡の当てはまりが良く、'90 年以前までの資料を用いた 2010 年推定死亡数

- は男性 44,581 人(実 24,027 人)、女性 13,378(実 11,228 人)と実値より上回った。
- (7) 出生児の母の年齢を元に推計した 1950～85 年出生の HBV キャリア 522,500 人のうち、197,574 人(37.8%)が垂直感染、324,926 人(62%)が水平感染由来であることを示した。
 - (8) 1999-2003 年に実施した血液透析患者 3,087 名コホート調査のうち HCV キャリア 431 例の HCV 遺伝子型分布を出生年透析導入時期別に明らかにした。
 - (9) 47 自治体を対象としたアンケート調査を実施し肝炎対策の進行度と肝炎対策 stage 別にスコアを設定・解析し、自治体毎の対策推進の指標を提示した。
 - (10) 北海道(肝硬変肝がん医療費助成を実施)国保レセプトを用い肝疾患別医療費を性年齢別に推計した。
 - (11) 自治体毎に策定した肝炎対策に応じた費用対効果分析モデルを試みた。広島県死亡率・人口・広島県版病態別 QOL スコアを基に 3 剤併用療法と DAA の ICER を推計し DAA 治療実施に関する費用対効果を推定した。
- ・**研究代表者(田中 純子)と研究分担者(内田茂治)** 2008-2013 年全供血者集団 2,935,229 人/3,149,776 人を対象としたコホート解析により incidence を推定し HBV/HCV 感染リスク評価。HBV10 万人年対 3.1 人、HCV 同 0.6 人と推定(1990 年代より低率)、HBV20・60 歳代、HCV30・60 歳前後(女性)が感染リスクを有することを提示し、IDSC と同等の結果。新規感染者 HBV266 例、HCV66 例の地区年齢出生年別検討を行った。
 - ・**研究協力者(小山富子)と研究代表者(田中 純子)** (i)HBs 抗原測定方法の検証:1913 年～1994 年出生の検診受診者 4,999 人を対象。化学発光法では陽性判定後に吸収確認検査を実施する必要性を示唆。「凝集法:陰性、化学発光法:陽性」高年齢キャリアでは HBV 陰転過程の可能性を示唆。(ii)HCV 検査手順の妥当性:2013 年 4 月～2015 年 3 月 64,233 人を検証し効率よくキャリアの検出ができています。「HCV 感染の可能性高」と判定された率は 0.23% (2003～2009 年:0.58%)。(iii)岩手県 1986-2015 年各種健診受診者 550,474 人(出生年 1915 年～1984 年)の HBV 暴露率を明らかにした。
 - ・**研究代表者(田中 純子)と研究分担者(山崎一美)** マルコフモデルによる肝病態推移予測:1977～2011 年観察されている HBV キャリア 1,067 人の資料を元に長期 40 年推定を行い、HBe 抗原陰転群では 55 歳男性の HBs 抗原消失率 32.2%と高率。40 歳以前陰転群は推定累積肝癌罹患率 0.2%と低率。
 - ・**研究分担者(三浦宜彦)研究協力者(延原弘章)と研究代表者(田中 純子)** 厚生労働省人口動態調査死亡票(2006～10 年)の許可を得、2006～2010 年性別・市区町村別・同 2 次医療圏肝がん死亡 SMR とベイズ経験的推定量を算出。従来資料に加え 40 年間 8 期間のデータ集を作成。空間データ分析 GIS (Geographic Information System)を用いて、広島県、埼玉県、福岡県、岩手県の要因分析。
 - ・**研究代表者(田中 純子)と研究協力者(熊田卓)** 4 施設共同研究による肝癌患者 3,902 名を HCC サーベイランス発見群と外来発見群に分けリードタイムバイアスを補正した生存率から有効性が示唆。
 - ・**研究分担者(内田茂治)**(i)個別 NAT 導入後の輸血 HBV 感染は 0.7～1.0 件/年、輸血 HCV 感染は極めて稀。導入 1.5 年後の輸血感染は 0 例。(ii)第 3 回 HBV 全国調査を実施、HBV 遺伝子型分布を提示。
 - ・**研究分担者(山崎一美)** 住民を対象とした B 型慢性肝疾患症例コホート 1474 例中、HBs 抗原自然消失 174 例(平均年齢 59.5 才、消失後平均観察期間 7.0 年)を観察し再活性化は 1 例(消失後 9.2 年)。
 - ・**研究分担者(池田健次)** (1)C 型肝炎からの肝発癌では相対的低リスクの線維化軽度(血小板 15 万以上)肝疾患からの発癌が増加。(2)非 B 非 C 型の肝細胞癌ではやや大型で発見されるが、経過観察の有無による生存率の差は少。(3)高齢肝癌症例の合併症の実態と治療法選択・予後への影響の検討
 - ・**研究分担者(相崎英樹)** (1)1999-2014 年に感染症法報告による急性 C 型肝炎の解析(性年齢・県別、初発症状、診断、感染原因等)。2001 年以降減少、2009 年以降 30-40 人/年、男性同性間での感染が増加。(2)2012,2014 年 HIV 同性愛者間に同一感染源とみられる HCV 感染が蔓延の可能性。
 - ・**研究分担者(日野啓輔)** 高齢者 SVR 後の肝発癌例の危険因子としての肝線維化と糖代謝マーカーの検討。線維化進展例においては積極的な 75gOGTT 検査が必要であり、インスリン負荷 120 分値の上昇は肝線維化進展の危険因子。
 - ・**研究協力者(熊田卓)** (i)HCV キャリア約 6400 例を propensity matching 法による背景調整解析から、ALT 正常例への抗ウイルス療法は生命予後の観点から重要。(ii)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(iii)retrospective cohort study により HCV 排除は全死亡率を軽減させる。
 - ・**研究協力者(鳥村拓司)** (1)「腫瘍肉眼型」の治療前予測には EOB-MRI が最も有効。(2)外科的切除例における腫瘍悪性度予測に MRI 拡散強調画像の ADC 値が有用、高値症例の予後は良好。
 - ・**研究分担者(宮坂昭生・島上哲朗・江口有一郎)協力(松崎靖司・杉原潤一・海嶋照美・阿部弘一)** (1)各地域の実情に合わせたフォローアップシステムの構築(年 1 回専門医受診、癌登録との照合、陽性者へ

のアンケート調査、データベース登録システム等)とその効果。(2)検査で発見された HBV, HCV キャリアの医療機関・専門医受診率、抗ウイルス療法受療率等や診療連携ネットワークの現状を各地域ごとに対策提示し、その有効性を検証。(3)職域、人間ドックへの拡大。(4)ポスター、パンフレット配布。啓発 CM の実施とその効果測定。肝炎コーディネーター育成と役割。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) HBV, HCV の新規感染 (incidence) の評価、genotype 分布からみた感染動向と感染経路の推定。
- (2) 疫学的視点からみた感染状況把握のための血清保存等方策の検討。
- (3) 大規模集団における HBV, HCV 感染状況 (地域別性別出生年別、調査年別キャリア率) の把握と推移。特に、小児集団および妊婦集団における HBV, HCV 感染状況の把握。
- (4) 自治体毎に策定した肝炎対策に応じた治療および肝炎ウイルス検診の有効性・費用対効果分析。都道府県別の肝炎対策の具体的提示。医療経済と QOL の評価
- (5) 高齢化するキャリアへの発癌予後・治療予後に関する臨床疫学研究。HCV の新薬導入が肝炎対策・受検率・受療率に与える影響や社会医学的效果 (余命と費用効果の関連)。
- (6) HCV 駆除後の肝発癌に関する背景因子・病態推移の理論疫学。HCC サーベイランスの効果と手順。

V. 行政施策への貢献

本研究の成果は、国民の健康維持推進のための肝炎対策、疾病対策、感染予防対策、行政施策の目標値の設定や効果測定の際の肝炎ウイルスの疫学に関する基礎資料やモデルケースの提示、厚生労働省各種検討会の資料となることが期待される。(1)肝がん死亡の将来予測や 4 分類したキャリアの推計数、患者推計数。(2)大規模集団から算出した HBV, HCV 感染状況の解析資料 (prevalence, incidence) (3)医療機関受診率や受療状況の現状把握と、受検・受診促進に関連する要因分析 (4)献血者を対象とした HBV・HCV ウイルス学的発生動向に関する情報解析 (5)全国市町村別肝がん SMR 死亡分布 1971-2010 年と将来予測。

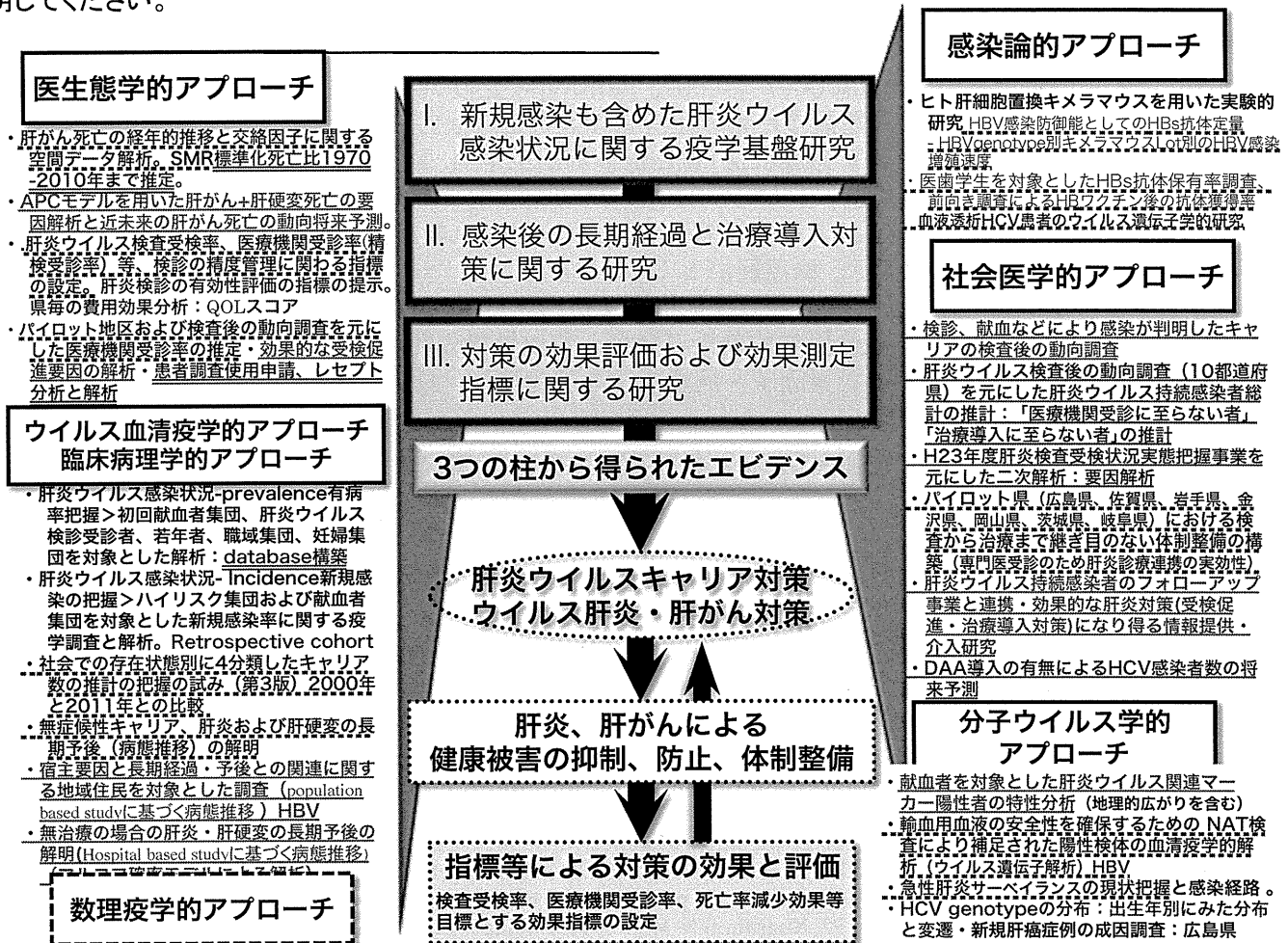
VI. 3 年間の本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者 (田中純子) (1)Ohisa M, Kimura Y, Matsuo J, Akita T, Matsuo 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, *Hepatol. Res.*, 2015 (2)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, *Hepatol. Res.*, 2015. (3)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, *J Med. Virology*, 2015. (4)Alfaleh FZ, Nugrahini N, Maticic M, Tanaka J (120 中 110 人目), Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden, *J Viral Hep*, 2015. (5) Sibley A, Han KH, Tanaka J (同 108 人目) The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm, *J Viral Hep*, 2015. (6) Liakina V, Hamid S, Tanaka J (同 3 人目) Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries, *J Viral Hep*, 2015. (7) Yamada H, Takahashi K, Lim O, Svay S, Chuon C, Hok S, Do SH, Fujimoto M, Akita T, Goto N, Katayama K, Arai M, Tanaka J, Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4, *PLoS One*, 2015. (8) 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, *Hepatol. Res*, 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, *Hepatol. Res*, 2014 (10) Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tataru 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., *Hepatol. Res*, 2014. (11) Chen D-S, Locarnini S, Wait S, Bae SH, Chen PJ, Fung JY, Kim HS, Lu SN, Sung J, Tanaka J, Wakita T, Ward J, Wallace J, Report from a Viral Hepatitis Policy Forum on implementing the WHO framework for global action on viral hepatitis in North Asia, *J Hepatology*, 2013 (12) 田中純子、小山 富子: (健康増進事業及び特定感染症検査等事業による)「新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順について」(マニュアル策定.平成 24 年 12 月)

分担研究者 (内田茂治) Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion*, 2013. (池田 健次) 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*, 2014. (日野啓輔) Hino K, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatol Res*, 2014. (熊田卓) (1)Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect.* 2014 Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index. *J Gastroenterol.* 2015.

VII. 3 年間の研究成果の概要図等

※当初の研究計画と比較しつつ、進捗、進達度も含めた 3 年間の成果について、ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



【進捗・到達状況】上記 3 つの柱毎に研究を行い、3 年間を通じて、目標とした成果は概ね得られた。

- 種々の疫学データベースの解析と評価を行った。
- HBV/HCV 新規感染率 incidence の推定と感染リスクの評価を行うために、日赤の協力の下、2008-2013 年の全供血者集団を対象とした大規模 retrospective cohort study を行い地域・年齢・性別に評価した。
- これまでに研究班で得た種々の成績を用いて、2011 年時点における肝炎ウイルス持続感染者数の推計を行い、2000 年時点の同推計数との比較を行った。キャリア数からみた肝炎対策の課題を提示した。
- さらに、DAA による HCV 排除率の多寡別に 2030 年までの肝疾患病態別人数の将来予測モデルを国際共同研究により構築し、日本における HCV 感染者数の予測推定を行った (J Viral Hepatitis, 2015)。
- 肝がん死亡の将来予測 (APC モデル解析)、B 型肝炎ウイルス感染者の垂直感染由来と水平感染由来の割合を推定した (共に、Hepatology Res. 2014)。
- 人口動態調査死亡票使用許可を得、1970 年から 5 年ごと 8 期 40 年間の肝がん死亡 SMR とベイズ経験的推定量を元に、肝臓死亡マップを性別・市区町村別・同 2 次医療圏別に作成した (データ集作成)。
- 血液透析患者の生命予後に関する疫学的解析を行い、HCV, HBV の寄与を明らかにした (J Med. Virol. 2015)。
- H23 年度全国肝炎検査受検状況実態把握事業の二次解析を行うと共に、47 自治体を対象としたアンケート調査を実施し肝炎対策の進行度と肝炎対策 stage 別にスコアを設定・解析し、自治体毎の対策推進の指標を提示した (報告書作成、自治体配布)。
- HBV, HCV の新規感染 (incidence) 動向と感染経路の推定。特に、小児集団および妊婦集団における HBV, HCV 感染状況の把握。将来の疾病対策を含めた感染状況把握のための血清保存等方策。感染や肝臓の背景因子・病態推移の理論疫学的研究等、自治体毎に策定した肝炎対策に応じた治療および肝炎ウイルス検診の有効性・費用対効果分析。が残された課題として挙げられる

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1981 年 (昭56) 11 月 広島大学助手 (衛生学)

1991 年 (平3) 2 月 visiting associate Professor, Division of Biostatistics, School of Public Health,
University of Minnesota, USA (1991.8月まで)

1995 年 (平 7) 8 月 広島大学講師 (衛生学)

2002 年 (平14) 4 月 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科講師 (疫学・疾病制御学)

2004 年 (平16) 6 月 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教授

2007 年 (平19) 4 月 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授

広島大学 疫学研究倫理審査委員会部会長

2009 年 (平 21) 3 月～ 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 吉澤 浩司 広島大学名誉教授

・主な研究課題

- ・ ウイルス肝炎/肝がんの疫学
- ・ 血清疫学研究、理論疫学研究
- ・ 肝炎ウイルスの持続感染者の自然病態、病態推移理論モデルの構築
- ・ 肝炎ウイルスの持続感染と肝臓との関連性に関する国際疫学比較研究
- ・ 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究
- ・ 輸血用血液の安全性に関する研究
- ・ B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究
- ・ 新たながん検診手法の有効性の評価
- ・ 肝炎ウイルスの汎流行時期と肝がん死亡との関連性解明に関するグローバル血清疫学
- ・ わが国におけるC型肝炎ウイルス持続感染者集団の予後予測に関する研究
- ・ 肝炎ウイルスの持続感染に起因する慢性肝疾患の病態解明に関する研究
- ・ 血液透析患者集団におけるB型およびC型肝炎ウイルス感染の実態把握と感染防止策の構築
- ・ 肝がん多発県における病因論的肝がん対策樹立に関する調査研究
- ・ 死亡小票と血清疫学からみた慢性肝疾患死亡と肝炎ウイルス持続感染に関する研究
- ・ 慢性肝疾患の地理的分布と病因ウイルスとの関連性に関する疫学的研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、太字・斜体文字で記載してください)

1. ***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, 45:1228-1240, 2015.***
2. ***Yamada H, Takahashi K, Lim O, Svay S, Chuon C, Hok S, Do SH, Fujimoto M, Akita T, Goto N, Katayama K, Arai M, Tanaka J, Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4, PLoS One, 2015;10(8):e0136903.***
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*, 45: 1211-1219, 2015.
4. 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*, 2015;87(9):1558-1564.
 5. Alfaleh FZ, Nugrahini N, Maticic M, Tolmane I, Alzaabi M, Hajarizadeh B, Valantinas J, Kim DY, Hunyady B, Abaalkhail F, Abbas Z, Abdou A, Abourached A, Al Braiki F, Al Hosani F, Al Jaber K, Al Khatry M, Al Mulla MA, Al Quraishi H, Al Rifai A, Al Serkal Y, Alam A, Alashgar HI, Alavian SM, Alawadhi S, Al-Dabal L, Aldins P, Alghamdi AS, Al-Hakeem R, Aljumah AA, Almessaabi A, Alqutub AN, Alswat KA, Altraif I, Andrea N, Assiri AM, Babatin MA, Baqir A, Barakat MT, Bergmann OM, Bizri AR, Chaudhry A, Choi MS, Diab T, Djauzi S, El Hassan ES, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Gheorghe L, Goldis A, Gottfredsson M, Gregorcic S, Gunter J, Hamid S, Han KH, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Husni R, Jafri W, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim YS, Koutoubi Z, Lesmana LA, Liakina V, Lim YS, Love A, Maimets M, Makara M, Malekzadeh R, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Olafsson S, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A, Salupere R, Sanai FM, Sanityoso Sulaiman A, Sayegh RA, Schmelzer JD, Sharara AI, Sibley A, Siddiq M, Siddiqui AM, Sigmundsdottir G, Sigurdardottir B, Speiciene D, Sulaiman A, Sultan MA, Taha M, Tanaka J, Tarifi H, Tayyab G, Ud Din M, Umar M, Videcnik-Zorman J, Yaghi C, Yuniastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Blach S, Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume3, *Journal of Viral Hepatitis*, 2015;22(S4):42-65.
 6. Sibley A, Han KH, Abourached A, Lesmana LA, Makara M, Jafri W, Salupere R, Assiri AM, Goldis A, Abaalkhail F, Abbas Z, Abdou A, Al Braiki F, Al Hosani F, Al Jaber K, Al Khatry M, Al Mulla MA, Al Quraishi H, Al Rifai A, Al Serkal Y, Alam A, Alavian SM, Alashgar HI, Alawadhi S, Al-Dabal L, Aldins P, Alfaleh FZ, Alghamdi AS, Al-Hakeem R, Aljumah AA, Almessaabi A, Alqutub AN, Alswat KA, Altraif I, Alzaabi M, Andrea N, Babatin MA, Baqir A, Barakat MT, Bergmann OM, Bizri AR, Blach S, Chaudhry A, Choi MS, Diab T, Djauzi S, El Hassan ES, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Gheorghe L, Gottfredsson M, Gregorcic S, Gunter J, Hajarizadeh B, Hamid S, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Hunyady B, Husni R, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim DY, Kim YS, Koutoubi Z, Liakina V, Lim YS, Love A, Maimets M, Malekzadeh R, Maticic M, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Nugrahini N, Olafsson S, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A, Sanai FM, Sanityoso Sulaiman A, Sayegh RA, Sharara AI, Siddiq M, Siddiqui AM, Sigmundsdottir G, Sigurdardottir B, Speiciene D, Sulaiman A, Sultan MA, Taha M, Tanaka J, Tarifi H, Tayyab G, Tolmane I, Ud Din M, Umar M, Valantinas J, Videcnik-Zorman J, Yaghi C, Yuniastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Schmelzer JD, The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume3, *Journal of Viral Hepatitis*, 2015;22(S4):21-41.
 7. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, Gheorghe L, El Hassan ES, Abaalkhail F, Abbas Z, Abdou A, Abourached A, Al Braiki F, Al Hosani F, Al Jaber K, Al Khatry M, Al Mulla MA, Al Quraishi H, Al Rifai A, Al Serkal Y, Alam A, Alashgar HI, Alawadhi S, Al-Dabal L, Aldins P, Alfaleh FZ, Alghamdi AS, Al-Hakeem R, Aljumah AA, Almessaabi A, Alqutub AN, Alswat KA, Altraif I, Alzaabi M, Andrea N, Assiri AM, Babatin MA, Baqir A, Barakat MT, Bergmann OM, Bizri AR, Blach S, Chaudhry A, Choi MS, Diab T, Djauzi S, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Goldis A, Gottfredsson M, Gregorcic S, Hajarizadeh B, Han KH, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Hunyady B, Husni R, Jafri W, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim DY, Kim YS, Koutoubi Z, Lesmana LA, Lim YS, Love A, Maimets M, Makara M, Malekzadeh R, Maticic M, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Nugrahini N, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A, Salupere R, Sanai FM, Sanityoso Sulaiman A, Sayegh RA, Schmelzer JD, Sibley A, Siddiq M, Siddiqui AM, Sigmundsdottir G, Sigurdardottir B, Speiciene D, Sulaiman A, Sultan MA, Taha M, Tarifi H, Tayyab G, Tolmane I, Ud Din M, Umar M, Valantinas J, Videcnik-Zorman J, Yaghi C, Yuniastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Gunter J, Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 3, *Journal of Viral Hepatitis*, 2015;22(S4):4-20.
 8. 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*, 2015;45(4):480-487.
 9. Do SH, 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*, 2015;45(3):259-268.
 10. Takenaka J, Kuniyama E, Rimayanti U, Tanaka J, Kaneko M, Kiuchi Y, Intraocular pressure readings obtained through soft contact lenses using four types of tonometer, *Clinical Ophthalmology*, 2015;2015(9):1875-1881.
 11. Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K, Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones, *Journal of Infection*, in press, doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.038.

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.
13. 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*, 2014;44(7):713-719.
14. 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*, 2014;44(10):E181-188.
15. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama 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, *Journal of Gastroenterology*, 2014;49(3):555-563.
16. 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*, 2014;55(7):409-412.
17. 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*, 2014;63(1-3):13-22.
18. Okimoto S, Kiuchi Y, Akita T, Tanaka J, Using the early postoperative intraocular pressure to predict pressure control after a trabeculectomy, *Journal of Glaucoma*, 2014;23(6):410-414.
19. Chen D-S, Locarnini S, Wait S, Bae SH, Chen PJ, Fung JY, Kim HS, Lu SN, Sung J, Tanaka J, Wakita T, Ward J, Wallace J, Report from a Viral Hepatitis Policy Forum on implementing the WHO framework for global action on viral hepatitis in North Asia, *Journal of Hepatology*, 2013;59(5):1073-1080.
20. Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013;28(2):357-364.
21. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka J, Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis, *Journal of Hepatology*, 2013;58(3):427-433.
22. 仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔、岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査, *肝臓*, 2013;54(1):84-86.
23. 松尾順子、片山恵子、中島歩、頼岡徳在、田中純子、広島透析患者肝炎 Study Group, 血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後, *日本透析医学会雑誌*, 2013;28(1):161-166.
24. Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T, Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver disease with or without type 2 diabetes mellitus, *Journal of Gastroenterology*, 2013;48(4):515-525.
25. Munenaga Y, The Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F, Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: Results from the Hiroshima Study, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2013;100(1):53-60.
26. Rimayanti U, Latief MA, Arintawati P, Akita T, Tanaka J, Kiuchi Y, Width of abnormal ganglion cell complex area determined using optical coherence tomography to predict glaucoma, *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2013;58(1):47-55.
27. Rimayanti U, Kiuchi Y, Yamane K, Latief MA, Mochizuki H, Hirata J, Akita T, Tanaka J, Inner retinal layer comparisons of eyes with exudative age-related macular degeneration and eyes with age-related macular degeneration and glaucoma, *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2013;252(4):563-570.
28. Sato T, Akita T, Tanaka J, Evaluation of strategies for control and prevention of pandemic influenza (H1N1pdm) in Japanese children attending school in rural town Simulation using mathematical models, *日本公衆衛生雑誌*, 2013;60(4):204-211.
29. Hara T, Matsuura K, Kodama T, Sato K, Kikkawa Y, Muneto T, Tanaka J, Naruse K, A tilting embryo culture system increases the number of high-grade human blastocysts with high implantation competence, *Reproductive Bio Medicine Online*, 2013;26(3):260-268.
30. Arintawati P, Sone T, Akita T, Tanaka J, Kiuchi Y, The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes., *Journal of Glaucoma*, 2013;22(9):713-718.
31. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M, Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine, *Allergy*, 2013;68(2):229-35.
32. Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J, (Hiroshima Hepatitis Study Group), Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years, *Hepatology Research*, 2012;42(7):637-647.

33. Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi Y-h, Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease, PLoS ONE, 2012;7(10):e48366.
34. 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田淵文子、酒井明人、田中純子, 肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告, 肝臓, 2012;53(11):707-720.
35. Ago R, Nakashima A, Naito T, Doi S, Ochiai M, Hamaguchi N, Yokoyama Y, Tanaka J, Yorioka N, Masaki T, Kohno N, Morning blood pressure is useful for detection of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients, Clinical and Experimental Nephrology, 2012;16(6):921-929.
36. Takenaka J, Mochizuki H, Kuniyama E, Tanaka J, Kiuchi Y, Intraocular pressure measurement using rebound tonometer for deviated angles and positions in human eyes, Current Eye Research, 2012;37(2):109-114.
37. Hosomi N, Aoki S, Matsuo K, Deguchi K, Masugata H, Murao K, Ichihara N, Ohya H, Dobashi H, Nezu T, Ohtsuki T, Yasuda O, Soejima H, Ogawa H, Izumi Y, Kohno M, Tanaka J, Matsumoto M, Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke, Cerebrovascular Disease, 2012;34(5-6):385-392.
38. 杉山裕美、小笹晃太郎、田中純子、梯正之、恒松美輪子、武田直也、有田健一、鎌田七男, 広島県の小児がん患者の居住地と診断・治療医療機関との関係、2004 年～2008 年, 広島医学, 2012;65(11):685-695.
39. Kiuchi Y, Kaneko M, Mochizuki H, Takenaka J, Yamada K, Tanaka J, Corneal displacement during tonometry with a noncontact tonometer, Japanese Journal of Ophthalmology, 2012;56(3):273-279.
40. Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H.; Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale.. Intervirology. 2011; 54; 4; 185-195
41. Tomoguri T, Katayama K, Tanaka J, Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H.; Interferon alone or combined with ribavirin for acute prolonged infection with hepatitis C virus in chimpanzees. Intervirology. 2011; 54; 4; 229-232
42. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H.; Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2011; 46; 4; 536-544
43. Sugiya N, Nakashima A, Takasugi N, Kawai A, Kiribayashi K, Tanaka J. Kouno N, Yorioka N.; Endogenous estrogen may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients throughout life. Osteoporos Int. 2011; 22; 5; 1573-1579
44. Takenaka J, Mochizuki H, Kuniyama E, Tanaka J, Kiuchi Y; Evaluation of rebound tonometer for measuring intraocular pressure at deviated angle and position. Current Eye Research. 2011; 36; 5; 422-428
45. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kamada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Tanaka J, Chayama K.; "Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems. Hepatology Research. 2010; 40; 11; 1082-1091
46. Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto T, Monzen Y, Yamada H, Imagawa M, Hiraga N, Tanaka J, Chayama K; Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus.. Journal of Gastroenterology. 2010; 45; 1; 105-112
47. Matsubara N, Kusano O, Sugamata Y, Itoh T, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H.; A novel hepatitis B virus surface antigen immunoassay as sensitive as hepatitis B virus nucleic acid testing in detecting early infection. Transfusion. 2009; 49; 3; 585-595
48. Yamauchi M, Tanaka J, Harada Y; Comparative study on the morphology and the composition of the otoliths in the teleosts. Acta Oto-Laryngologica. 2008; 128; 8; 846-855
49. Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, Katayama K, Tabuchi A, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa; Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. Intervirology. 2008; 51; 1; 33-41
50. Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H.; Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C.. Transfusion. 2008; 48; 2; 286-294
51. Tabuchi A, Tanaka J, Katayama K, Mizui M, Matsukura H, Yugi H, Shimada T, Miyakawa Y, Yoshizawa H ; Titration of hepatitis B virus infectivity in the sera of pre-acute and late acute phases of HBV infection : Transmission experiments to chimeric mice with human liver repopulated hepatocytes . Journal of Medical Virology. 2008; 80; 12; 2064-2068
52. Mizui M, Tanaka J, Katayama K, Nakanishi T, Obayashi M, Aimitsu S, Yoshida T, Inoue J, Yokoyama T, Tsuji K, Arataki K, Yamaguchi S, Miura T, Kitamoto M, Takezaki E, Orimen S, Sakata T, Kamada K, Maruhashi A, Tamura T, Nakamura T, Ishida K, Teramen K, Miyakawa Y, Yoshizawa H; Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5–10 years. Hepatology Research. 2007; 37; 12; 994-1001
53. Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, Tanaka J, Yoshizawa H, Sata M; Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003". Oncology Reports. 2007; 18; 5; 1177-1181

54. Yugi H, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H; Hepatitis B virus (HBV) screening strategy to ensure the safety of blood for transfusion through a combination of immunological testing and nucleic acid amplification testing – Japanese experience. *Journal of Clinical Virology*. 2006; 36; 1; S56-S64
55. Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y; National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population. *Intervirology*. 2006; 49; 1-2; 7-17
56. Koyama T, Mito H, Takahashi K, Tanaka J, Isa K. Mushahwar, Yoshizawa H; Perinatal hepatitis B virus infection in Japan . *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn*. 2006; 13; 141-151
57. Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama K, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H; Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003; *Journal of Medical Virology*. 2005. 76; 4; 498-502
58. Katsuki T, Hara T, Ueda K, Tanaka J, Ohama K; Prediction of outcomes of assisted reproduction treatment using the calcium ionophore-induced acrosome reaction; *Human Reproduction*. 2005. 20; 2; 469-475
59. Tanaka J, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Yugi H, Kishimoto S, Mizui M, Tomoguri T, Miyakawa Y, Yoshizawa H; Early dynamics of hepatitis C virus in the circulation of chimpanzees with experimental infection; *Intervirology*. 2005. 48; 2-3; 120-123
60. Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Mizui M, Yugi H, Kishimoto S, Yamanaka R, Tamatsukuri S, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tanaka J, Yoshizawa H; Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission; *Intervirology*. 2004. 47; 1; 57-64
61. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H; Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000; *Intervirology*. 2004. 47; 1; 32-40
62. Yoshizawa H, Tanaka J; A National Project for the Management of Viral Hepatitis toward Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan; *International Kilmer Conference Proceedings*. 2004. 8; 247-264
63. Asakimori Y, Yorioka N, Tanaka J, Takasugi N, Harada S, Shigemoto K, Yamashita K, Usui K, Arita M, Kohno N ; Association between ENOS gene polymorphism and cardiovascular events in nondiabetic hemodialysis patients: A prospective study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004; 44; 1; 112-120
64. Asakimori Y, Yorioka N, Tanaka J, Kohno N ; Effect of polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase and apolipoprotein E genes on carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 41; 4; 822-832
65. Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H; Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *Journal of Medical Virology*. 2003; 70; 3; 378-386
66. Hiraoka T, Katayama K, Tanaka J, Ohno N, Joko K, Komiya Y, Kumagai J, Mizui M, Hino K, Miyakawa Y, Yoshizawa H; Lack of epidemiological evidence for a role of resolved hepatitis B virus infection in hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis C virus in Japan.. *Intervirology*. 2003; 46; 3; 171-176
67. Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, Moriya T, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Itoh Y, Myoken Y, Fujihara M, Sata M, Yoshizawa H; High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area . *Hepatology Research* . 2002; 22; 1; 27-36
68. Ito T, Tanaka I, Kadoya T, Kimura M, Ooshiro T, Oishi K, Tanaka J, Yorioka N; Screening for gastroenterological malignancies in new and maintenance dialysis patients. *Journal of Gastroenterology*. 1999; 34; 35-40
69. Tsuda F, Okamoto H, Ukita M, Tanaka T, Akahane Y, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M; Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan. *Journal of Virological Methods*. 1999; 77; 199-206
70. Moriya T, Koyama T, Tanaka J, Mishiro S, Yoshizawa H; Epidemiology of hepatitis C virus in Japan. *Intervirology*. 1999; 42; 153-158
71. Masaki T, Yorioka N, Kyuden Y, Yamashita K, Taniguchi Y, Yamakido M, Tanaka J, Harada S; Factors influencing arteriovenous fistula dysfunction in Japanese patients on chronic hemodialysis. *The International Journal of Artificial Organs*. 1999; 22; 1; 14-17
72. 田中純子、佐々木富美子、長神英聖、水井正明、片山恵子、守屋尚、吉澤浩司; 供血者集団の資料を元にした広島県および日本におけるHBVキャリア数、HCVキャリア数の推計の試み. *日本公衆衛生雑誌*. 1997; 44; 10; 788-796
73. Mishima H K, Shoge K, Takamatsu M, Kiuchi Y, Tanaka J; Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body thickness after topical application of pharmacologic agents. *American Journal of Ophthalmology*. 1996; 121; (3); 319-321
74. Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, Katayama K, Hiraoka M, Ohishi K, Nagakami H, Mishiro S, Yoshizawa H; Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *Journal of Epidemiology*. 1996; 6; 4; 198-203
75. Moriya T, Sasaki F, Tanaka J, Mizui M, Nakanishi T, Takahashi K, Yoshizawa H; Comparison of HCV core antigen activity by ELISA and amount of HCV RNA by branched DNA assay. *International Hepatology Communications*. 1994; 2; 175-177

76. 田辺泰登、佐々木富美子、守屋尚、田中純子、水井正明、中西敏夫、吉澤浩司; 覚醒剤常用者におけるB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの感染状況についての検討 (速報) . 肝臓. 1993; 34; 4; 63
77. 田中純子、守屋尚、佐々木富美子、長神英聖、入江充、水井正明、吉澤浩司; "供血者集団におけるHCV抗体, HBs抗原陽性率の特性についての検討: 初回供血者, 実供血者, 延べ供血者群別にみた陽性率の比較-". 日本公衆衛生雑誌. 1993; 40; 7; 540-546

研究課題の実施を通じた政策提言

1. 厚生労働省 肝炎対策推進協議会委員。審議会での資料提供、発表。2013, 2014, 2015
2. 厚生労働省 集団予防接種等による B型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会2012-2013 研究班検証「日本における B型肝炎ウイルスの感染及び感染被害拡大の実態 B型肝炎ウイルスの感染実態」
3. (健康増進事業及び特定感染症検査等事業による)「新たなC型肝炎ウイルス検査の手順について」 中間報告書 (マニュアル策定.平成24年12月)、作成主体:厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業:肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究班: (HCV検診のガイドライン)
4. 厚生労働省 肝機能障害の評価に関する検討会委員。「肝機能障害の障害認定」および改訂 (2015) に寄与。
5. 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 適正使用調査会 専門医委員として寄与。
6. WPRO:(WHO regional office for the western pacific) The draft regional action plan for viral hepatitis in the western pacific(2015.4 Manila) meeting に参加し action plan の策定に関して、日本のウイルス性肝炎の疫学情報を基に発言、寄与。

