

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

# 慢性ウイルス性肝疾患患者の 情報収集の在り方等に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相崎 英樹

平成26(2014)年 3月

# 目 次

## ・総括研究報告

- 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究の総括・・・ 3  
相崎 英樹

## ・分担研究報告

- 1．慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点・・・ 2 5  
正木 尚彦
- 2．肝癌のデータ収集の実例～日本肝癌研究会原発性肝癌追跡調査報告から  
～・・・ 2 7  
工藤 正俊
- 3．慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究・・・ 2 9  
菊池 嘉
- 4．ウイルス肝炎診療の均てん化と効率化をめざした診療ネットワークの構築  
に関する研究・・・ 3 2  
坂本 穰
- 5．石川県肝炎診療連携脱落例の検討・・・ 3 9  
島上 哲朗
- 6．肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査に関する研究・・・ 4 2  
吉岡 健太郎
- 7．豊橋市保健所における肝炎ウイルス健診の現状報告 昨年度新たに発見さ  
れた陽性者の受診行動と昨年度アンケートの受診勧奨への効果・・・ 6 4  
石上 雅敏
- 8．愛知県地方自治体との連携から見た肝炎ウイルス検診システムの必要性  
に関する研究・・・ 6 7  
渡邊 綱正
- 9．肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査に関する研究  
「職域検診における肝炎ウイルス陽性者の受診行動の追跡調査」・・・ 7 1  
米田 政志

10. 潜在性肝炎の解析に関する研究	74
飯島 尋子	
11. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析	77
相崎 英樹	
<b>. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>85</b>

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）

平成25年度 総括研究報告書

## 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

研究代表者 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

陽性者個人情報自治体が保管したまま、追跡システムの人的・予算的負担を研究班事務局が担うことで、陽性者-自治体-医療機関の連携が弱い自治体でも導入可能な「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築した。自治体が参加しやすい本システムを愛知県の4自治体をモデル地区として、陽性者の現状把握、治療勧奨を開始した。本年度は1年後の追跡調査を行い、個別管理するフォローアップシステムで良好な結果が得られた。また、自然治癒例やIFN著効例で、血中HCV遺伝子が陰性の症例でも、肝組織内にウイルスが潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。

### 分担研究者

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

工藤正俊（近畿大学医学部消化器内科・教授）

菊池嘉（国立国際医療研究センターエイズ治療開発研究センター・部長）

吉岡健太郎（藤田保健衛生大学肝胆膵内科・教授）

米田政志（愛知医科大学消化器内科・教授）

島上哲朗（金沢大学附属病院光学医療診療部・助教）

坂本穰（山梨大学医学部附属病院肝疾患センター・センター長・准教授）

渡邊綱正（公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科・講師）

石上雅敏（名古屋大学医学部附属病院消化器内科・講師）

飯島 尋子（兵庫医科大学内科肝胆膵科・教授、超音波センター・センター長）

### A. 研究目的

H B V感染にはラミブジンやエンテカビルなどによる化学療法が導入され、コントロール可能になりつつある。また、H C V感染に対する治療法もプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤の導入も間近であり、経口薬だけでHCVを撲滅するというのも夢ではないと期待できる昨今である。一方で、肝炎ウイルスキャリアは無症候性の症例も多く、医療機関に補足されていない症例が多く存在すると考えられている。そのために節目検診・節目外検診が実施され、その後も保健所等

における肝炎ウイルス検査が実施されている。この検診により見いだされる陽性者を医療機関へ導入し、その後のフォローアップが陽性者の予後にとり重要である。しかし、一方でこの検診結果は個人情報であるため、医療機関側からのアクセスは困難である。したがって、検診実施者と検診受験者、医療機関の連携をどのように図るかが重要となっている。

本研究では肝炎ウイルスキャリアの情報収集の在り方を検討するために、HIV感染者や肝がん患者などの登録方法に関する情報、諸外国における肝炎ウイルスキャリア検診とそのフォローアップに関する情報を収集し検討する。さらに、自治体との連携、かかりつけ医・専門医療機関との連携を築き、各地域における肝炎検診陽性者の情報収集における個人情報の取り扱い方について検討する。肝炎検診陽性者を医療機関で補足および追跡が可能なシステムを構築することにより、肝炎キャリアの予後向上に資することが期待できる。

また、治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルス残存やウイルス血症の再燃に関する議論があり、「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。この概念はキャリアの予後を考える上でも重要である。肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査において見出された「潜在的肝炎ウイルス感染」の病態を解明し、適切なフォローアップの方法を決定したい。

## B. 研究方法

### 1. 情報収集の仕方の検討

既に構築されている肝疾患に対するIFN治療効果判定報告書の情報収集システム、肝がん患者登録システム、HIV感染者管理システムを参考に、キャリアの情報収集の内容、匿名化等について検討を行う。

#### 1) 肝癌のデータベース(工藤班員)

日本肝癌研究会で行っているデータ収

集方法につき班員に紹介する。

#### 2) 肝炎情報センター(正木班員)

分担研究者が所属する肝炎情報センターでの経験を基とし、肝炎検診受検率アップの方策、病院・診療所における陽性者フォローアップシステムの拡充、効率的な陽性者追跡システムの構築・普及の3点に関して検討する。

#### 3) 自治体が保有するデータを集約・共有法の解析(菊池班員)

当研究班に所属している肝炎を専門とする研究分担者より、肝炎の情報を含んだ臨床データを保持している2カ所の自治体を紹介して頂き、現地に赴き、実際に基本情報を取り扱っている職員に直接インタビューを行い、肝炎基本情報の提出の可否について意見聴取を行う。

## 2. 肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査システム構築

人口や医療環境が異なる石川県、山梨県、愛知県での肝炎ウイルス検診陽性症例情報収集の取り組みについて、その過程で明らかになった問題点等を解析した。

#### 1) 山梨県での診療ネットワークの構築(坂本班員)

肝炎ウイルス検診陽性者を確実に把握し適切な医療へと導くためには、各段階での知識普及やシステム構築が必要である。これまで、われわれは、これらをサポートする人材として「肝疾患コーディネーター」を養成してきた。本年度は、引き続き養成に努めるとともに、資格既取得者を対象に「スキルアップ講座」を開催し、さらに本事業の成果につき検討した。

#### 2) 石川県での検診フォローアップ(島上班員)

石川県では肝炎ウイルス検診陽性症例を従来より行政によるフォローアップ事業により状況の把握に努めてきた。平成

22年度より、この行政の把握するデータの移管と専門医療機関受診の双方を同時に行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。石川県肝炎診療連携は開始後4年目を迎えているが、一旦参加同意したにもかかわらず、その後、不同意に変更する例が散見されるようになった。さらに参加同意したにもかかわらず参加翌年度以降専門医療機関受診を中断する例も存在するようになった。今回不同意への変更理由、また専門医療機関中断例の特徴を検討した。

### **3)愛知県での追跡調査システム構築(米田、吉岡、片野、石上班員)**

#### **(1)岡崎市(吉岡班員)**

肝炎ウイルス検診で発見された陽性者が適切な診断をされ、適切に治療されているか検討するために岡崎市で行われた肝炎ウイルス検診陽性者にアンケートを送付し、その後の対応について調査した。

#### **(2)豊橋市(石上班員)**

本年度は主に前年度豊橋市保健所の協力にて行った肝炎ウイルス健診陽性者に対するアンケート調査がその後の陽性者の受診勧奨となったかを主眼に再度アンケート調査を行い、検討を行った。

#### **(3)モデル地区および職域検診(渡邊班員)**

愛知県全域にわたる肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現しておらず、肝炎ウイルス陽性者の情報は各自治体が管理している。したがってモデル地区を設定し、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとする後ろ向き調査を行った結果、肝臓専門機関の紹介 肝臓専門医の介入 未受診者の拾い上げ、等が追跡システム構築に欠かすことができないと考えられた。また、検診情報を管理する自治体側からも専門的な医療相談が可能な窓口となり得るシステム構築の要望があった。一方、これまでの住民を対象とする検診のみではなく

就労者が受ける職場健診の状況把握も重要で、そのために周辺開業医(2名)と産業医(1名)が介する検討会を企画した。

#### **(4)職域検診(米田班員)**

平成24年度の研究で愛知県豊田市の住民検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で肝炎ウイルス陽性者の現状を検証したが、平成25年度は、同じ豊田市に所在するS社工業名古屋工場の協力を得て職域検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で陽性者の現状を検証した。

### **3. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析**

治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが高率にウイルスが検出されたことから「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。本研究で行われる検査陽性者の追跡において見出されたHCV自然治癒例、IFN著効例、occult HBV肝炎患者等についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。

#### **(1)肝組織内のウイルスの遺伝子レベルの解析(飯島班員)**

HBV潜在性肝炎患者の肝組織からのHBV-DNA検出、およびHCV潜在性肝炎患者の肝組織からのHCV-RNA検出を行った。

#### **(2)肝組織内のウイルスの組織学的解析(相崎班員)**

「潜在的肝炎ウイルス感染」といっても多様な病態が考えられるので、「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」に注目し、その組織内のウイルスの存在様式、電子顕微鏡での組織観察を行った。

#### **(倫理面の配慮)**

各種研究材料の取り扱い及び組換えDNA実験は国立感染症研究所内のバイオリスク管理委員会、組換えDNA実験委員会等の承認を受けて行った。本調査につい

での倫理的側面は国立感染症研究所、および各大学医学部倫理審査委員会で審査承認を得ることにしている。

## C. 研究結果

### 1. 情報収集の仕方の検討

#### 1) 肝癌のデータ収集(工藤班員)

日本肝癌研究会として、(1) 第18回原発性肝癌追跡調査の発行、(2) 第19回原発性肝癌追跡調査、(3) 第20回原発性肝癌追跡調査、(4) NCD(National Clinical Database)へのデータベース移行検討作業などを行った。

#### 2) 肝炎情報センター(正木班員)

職域検診の実態についての全国的な調査を行うとともに、法律家もまじえて議論を深める必要がある。また、術前検査、内視鏡検査のために肝炎検査を受ける患者が相当数に上がることが報告されているが、特に、非専門科医師の認識不足、院内連携の欠如のために、患者へのフィードバック、陽性者への適切な精査勧奨が行われていない実態がある。

#### 3) 自治体が保有するデータを集約・共有法の解析(菊池班員)

今年度の研究では、肝炎関連の実データを保有している自治体の実務レベルの担当者に、データの保有期間、保有方法、精度、データ参照、データ提出の可否などに関して聴取することができた。個人情報保護の点から、容易にデータは持ち出せないが、疫学指針に準拠した倫理審査を経た後あれば、データの一部を提出することも可能であろうと考えられた。

## 2. 肝炎検査陽性者の追跡調査システム構築

### 1) 山梨県での診療ネットワークの構築(坂本班員)

その結果、これまで養成したコーディネーターは十分機能を発揮しており、今

後も肝炎診療において中心的な人材となりうる事が明らかになった。一方、かかりつけ医(一次医療機関)と肝臓専門医とで構成する、肝炎診療ネットワークでは、従来の、肝炎診療に重要なウイルス遺伝子、ヒトゲノム(G)、発癌リスク評価に重要な肝線維化測定(F)を測定する「肝炎サポート(Y-PERS[GF])」を発展させ、今後実用化されるDAA(Direct acting antiviral)に対する薬剤耐性変異も測定可能とした。また、インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」は、肝炎診療に特化して改修・運用し、安価で簡便なシステムの構築とともに普及を図った。

### 2) 石川県での追跡調査システム構築(島上班員)

不同意への変更例は21例認めたが、その理由として専門医療機関受診の費用が高額、高齢・施設入所中で専門医療機関受診の困難などがあげられた。また、専門医療機関受診中断例の特徴として、HBs抗原陽性者、初年度に無症候性キャリアと診断された症例、かかりつけ医を介して専門医療機関を受診している症例が多い傾向を認めた。

### 3) 愛知県での追跡調査システム構築

感染研事務局から自治体に、「アンケート用紙、治療勧奨を呼びかける手紙、肝疾患相談室の相談体制のリスト、専門医療機関リスト、日本肝臓学会専門医リスト、返信用封筒」を送り、自治体で肝炎ウイルス検診陽性者の住所に郵送した。陽性者からの調査票は自治体に返送してもらい、匿名化後、分担研究者へ郵送し、分担研究者の施設でアンケートの解析を行った。

#### (1) 岡崎市(吉岡班員)

BおよびC型肝炎ウイルスについて検診陽性者のうち病院・医療機関を受診した人の多くに慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見されており、検診陽性者の受診勧奨が重要であることが示された。また、

肝疾患専門医療機関を受診した人ではそれ以外の医療機関を受診した人に比べてIFN治療が行われている頻度が高く、肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。アンケート調査後に医療機関を受診した人や今後医療機関を受診すると回答した人が多く、アンケート調査にも受診勧奨の効果があると考えられた。今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることはできないように工夫した。

## （２）豊橋市（石上班員）

昨年度アンケート調査を行った陽性者53名中今年度アンケートの回収率は41.5%、新規陽性者における回収率は25%、特に男性、および50歳未満の女性の回収率が25%程度と低率であった。回答された方の多く(72.7%)が昨年度アンケート回答時にはすでに病院受診していた、と回答しており、特に昨年度もアンケートに答えた、とされた陽性者にその傾向は顕著であった(88.9%)。「未受診」と答えた7名中4名は「今後も受診の予定なし」という回答をしていた。肝臓専門医を受診したケースでは44.4%が治療につながったのに対し、非専門医では2例とも治療導入されていなかった。中に1例、昨年度のアンケートをきっかけに病院受診、肝硬変と診断され適切な医療に結び付けることができたケースも見られた。

## （３）モデル地区および職域検診（渡邊班員）

平成20年から23年度までの検診結果を用いて、肝炎ウイルス(B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス)陽性者の後ろ向きアンケート調査に協力していただいた自治体(人口11万都市)担当者から意見を聴取した。「平成24年度からC型肝炎ウイルス

検査手順が変更され、具体的にはHCVコア抗原測定が省略されたが、その意義が理解できず対応に苦慮している。現場としては、数多く存在する医療機関との調整に苦慮する場合に相談できる窓口が欲しい」との意見がでた。肝疾患診療専門医らが参画する追跡システムは、肝炎ウイルス検査陽性者を追跡するのみでなく、検診情報を管理している自治体現場の相談窓口としての機能を担い、検診現場から医療機関への情報伝達促進に一役担うことが期待される。

一方、開業医師と産業医師から職場健診の現状について情報を収集した。職場検診の結果は個人情報であり、産業医としてはアプローチしにくく、対応は職場である会社に一任していることがあることが明らかとなった。会社と検診機関の連携を強化し、さらに職場健診以外の無料検診も検診機関などで行えると利便的である、などの意見が提案された。

## （４）職域検診（米田班員）

平成15年から24年度のS社名古屋工場における肝炎ウイルス検診受診者1,620名のうちHBs抗原陽性者(B型)26名(1.60%)、HCV抗体陽性者(C型)10名(0.62%)の計36名を対象に社内郵便を利用してアンケートを送付し回答を回収した。肝炎ウイルス陽性者はC型において高齢であり、B型では10代、20代にも感染者が存在したが、C型は全員40代以上であった。回答回収率は36%であったが、36名のうち16名(B型、C型ともに8名)が既に定年等で退職しており、ウイルス陽性者の手元に送付できたのは20名(B型18名、C型2名)で、実質の回収率は65%であった。検診後に医療機関受診をした者はB型72.7%、C型100%であった。未受診理由は機会がないが67%、他疾患で通院しているが主治医から何も言われないが67%、必要ないと思ったが33%であった。受診医療機関は会社の診療所が60%、かかりつけ医が20%で併せて80%に達した。さらに肝臓専門医の診察を受けているものが80%に及んだ。現在も定期的に医療機関に通院



している者は60%であり、残りの通院を中断してしまった者は40%で、その全員の5名が仕事の時間等で都合が付かず自己中断したと答えている。

### 3. 潜在的肝炎ウイルス感染の解析

#### (1) 肝組織内のウイルスの遺伝子レベルの解析(飯島班員)

血中HBV-DNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHBV-DNAを検出した。HBsAg escape mutantと考えられる1例で、肝組織中HBV-DNAは陰性で測定感度にも問題が残る。血中HCV-RNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHCV-RNAを検出した。

#### (2) 肝組織内のウイルスの組織学的解析(相崎班員)

HCV RNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察にて、細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加等の所見が観察され、これらの所見はNASH患者ではあまり見られなかった。これらの所見のうちHCV RNA 陽性肝炎患者、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像はNASHに比べて著明に増加していた。HCV RNA 陽性肝炎患者では脂肪滴の増加も観察されたが、これはNASH患者でも同様の所見が見られた。上記のHCV RNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察で見られた所見に注目して、HCV RNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加が認められた。

#### D. 考察

愛知県のような人口の多い地域では、多数の医療機関が存在し、陽性者-自治体-医療機関の連携が弱いため、山梨県や石川県とは異なる「肝炎ウイルス検査陽性

者追跡システム」が必要と考えられた。そこで、陽性者個人情報自治体保管のまま、追跡システムの人的・予算的負担を研究班事務局が担うことで、「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築し、愛知県の4自治体をモデル地区として、陽性者の現状把握、治療勧奨を開始した。

受診勧奨1年後に、追跡調査を行ったところ、医療機関を受診した人や今後医療機関を受診すると回答した人が多く、受診勧奨の効果があったと考えられた。ただ、この効果もモデル地区によって異なったので、今後継続的な解析が必要であると考えられる。

調査票に通し番号を振り、保健所で個人識別ができるようにしたモデル地区では、この方法により個々の陽性者の現状が把握でき、それぞれに必要な情報を提供できるようになった。

血清ウイルス遺伝子陰性者でも肝機能異常が見られる症例では肝組織にウイルスが残存している症例が見出された。

#### E. 結論

自治体の陽性者個人情報保管、追跡システムの人的・予算的負担の問題を解決した「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築し、愛知県の4自治体で陽性者の現状把握、治療勧奨を開始しており、1年後の追跡調査で良好な結果が得られた。

自然治癒例やIFN著効例で、血中HCV遺伝子が陰性の症例でも、肝組織内にウイルスが潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 正木尚彦 . ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など . 特集 ウイルス肝炎の新展開 . 診断と治療 101(9): 1375-1380, 2013.
- 2) Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, **Kudo M**, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Izumi N, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M, Liver Cancer Study Group of Japan: Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm. **Liver Int**, 33: 762-770, 2013.
- 3) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, Ichida T, **Kudo M**, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, Yamamoto K, the Liver Cancer Study Group of Japan: Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. **Brit J Cancer** 109: 1904-1907, 2013.
- 4) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, **Kudo M**, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan: Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. **J Hapatol** 58: 724-729, 2013.
- 5) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, **Kikuchi Y**, Yanase M, Oka S. Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection. 2014 Jan 31;9(1):e87596.
- 6) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, **Sakamoto M**, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C *J Med Virol*. 2013 Mar; 85(3): 449-58 Article first published online: 7 JAN 2013 | DOI: 10.1002/jmv.23497
- 7) Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, **Sakamoto M**, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression. *J. Virol*. 2013 vol. 87 no. 23 12541-12551. Published ahead of print 14 August 2013, doi: 10.1128/JVI.00826-13
- 8) 坂本穰、榎本信幸、C型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子 実地

- 診療での臨床応用のすすめかた、  
Medical Practice 30(2); 323-328、  
2013
- 9) 坂本穰、榎本信幸、慢性肝炎・肝硬変  
(C型)、治療過程で一目でわかる消  
化器薬物療法 STEP1・2・3(一瀬雅  
夫、岡政志、持田智編集)、174-178、  
2013、メジカルビュー社、東京
- 10) 坂本穰、榎本信幸、C型肝硬変におけ  
る抗ウイルス療法、Modern physician  
33(4) 454-458、2013
- 11) 辰巳明久、坂本穰、榎本信幸、メタボ  
肝癌とファイブロスキャン、メタボ肝  
癌(小俣政男編集)、163-168、2013、  
アークメディア、東京
- 12) 坂本穰、榎本信幸、ウイルス変異と宿  
主ゲノムからみたインターフェロン  
療法の治療成績と発癌リスクを考慮  
した新規治療法への展望、消化器内科  
56(4)、437-442、2013
- 13) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、透析患  
者に対する薬の使い方 疾患別・病態  
別[消化器] 549-552
- 14) 坂本穰、榎本信幸、発癌リスクと治療  
藩反応性を考慮したC型肝炎の最新  
治療、消化器内科 57(3)、379-384、  
2013
- 15) 坂本穰、榎本信幸、C型肝炎診療  
up-to-date、発癌リスクと新規治療法、  
診断と治療 101(9)、1277-1282、2013
- 16) 坂本穰、榎本信幸、C型肝炎、カラー  
版消化器病学 基礎と臨床(浅香正博、  
菅野健太郎、千葉勉編)、1177-1188、  
2013
- 17) 坂本穰、榎本信幸、C型肝炎の自然経  
過と発癌リスク、成人病と生活習慣病  
43(11)、1310-1315、2013
- 18) 坂本穰、榎本信幸、C型肝炎ウイルス  
と治療、HIV感染症とAIDSの治療 4  
(2)、55-59、2013
- 19) 坂本穰、榎本信幸、プロテアーゼ阻害  
剤に対する耐性変異と意義、肝胆膵  
67(6)、893-898、2013
- 20) 坂本穰、B型肝炎のインターフェロン  
治療: sequential therapy を含めて、Phama  
Medica 31(12)、49-52、2013
- 21) Posuwan N, Payungporn S,  
Tangkijvanich P, Ogawa S,  
Murakami S, Iijima S, Matsuura K,  
Shinkai N, **Watanabe T**,  
Poovorawan Y, Tanaka Y. Genetic  
association of human leukocyte  
antigens with chronicity or  
resolution of hepatitis B infection in  
thai population. PLoS One. 2014;  
9(1):e86007.
- 22) Matsuura K, **Watanabe T**, and  
Tanaka Y. Role of IL28B for chronic  
hepatitis C treatment toward  
personalized medicine. J  
Gastroenterol Hepatol.  
2014;29(2):241-9.
- 23) Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM,  
Mandour MF, Abdou MM,  
Matsuura K, **Watanabe T**, Tanaka  
Y. Strong prediction of virological  
response to combination therapy by  
IL28B gene variants rs12979860  
and rs8099917 in chronic hepatitis  
C genotype 4. Liver Int. 2013 in  
press.
- 24) **Watanabe T**, Inoue T, Tanoue Y,  
Maekawa H, Hamada-Tsutsumi S,  
Yoshiba S, Tanaka Y. Hepatitis C  
Virus Genotype 2 May Not Be  
Detected by the Cobas  
AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV  
Test, Version 1.0. J Clin Microbiol.  
2013; 51(12): 4275-6.
- 25) Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F,

- Watanabe T**, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a Newly Developed High-Sensitivity HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Patients with HBsAg Seroclearance. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(11): 3484-91.
- 26) Wong DK, **Watanabe T**, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66920.
- 27) Arata S, Nozaki A, Takizawa K, Kondo M, Morimoto M, Numata K, Hayashi S, **Watanabe T**, Tanaka Y, Tanaka K. Hepatic failure in pregnancy successfully treated by online hemodiafiltration: Chronic hepatitis B virus infection without viral genome mutation. *Hepatol Res.* 2013; 43(12): 1356-60.
- 28) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? *Journal of gastroenterology* 2013; **48**(8): 996-997
- 29) Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2013; **43**(2): 182-184
- 30) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2013; 43(6): 580-588
- 31) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res* 2013; 43: 580-8
- 32) Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 ; 20 : 234-42
- 33) Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Saito H, Ebinuma H, Lupsor M, Badea R, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor

- A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Marinelli S, D'Onofrio M, Gallotti A, Salzl P, Popescu A, Danila M. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013 ; S1590-8658(13)00061-3. [Epub ahead of print]
- 34) Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of Highly Sensitive Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment. *Dig Dis Sci.* 2013 ; 58 : 2406-12
- 35) Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Kunihiro H, You K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. *Ann Hepatol.* 2013 ; 12 : 471-8
- 36) Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2013 ; [Epub ahead of print]
- 37) 飯島尋子, 井倉技, 中山晴夫, 小林正宏, 熊田博光, 井廻道夫. 血清アルブミン濃度が軽度～中等度に低下した肝硬変患者の QOL に及ぼすリーバクト R 配合顆粒の影響. *Medicine and Drug Journal.* 2013 ; 49 : 127-39
- 38) Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep 18. pii: S1542-3565. [Epub ahead of print]
- 39) Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]
- 40) Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A

- Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors. *Dig Dis.* 2013 ; 31 : 472-9
- 41) 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.* 2014;443:808-13.
- 42) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- $\beta$  type I receptor. *Sci Rep.* 2013;22:3243.
- 43) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;440:515-20.
- 44) 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.
- 45) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem.* 2013;288:31715-27.
- 46) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003589.
- 47) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One.* 2013;18;8(7):e68992.
- 48) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology.* 2013;145:447-55.
- 49) 相崎英樹、HCV 感染と代謝異常(脂質・エネルギー)、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、東京、2013;245:666-667.

## 2.学会発表

- 1) Masaki K, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013, Singapore, June 6-10, 2013. (ポスター発表)
- 2) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮したC型肝炎の最新治療、第99回日本消化器病学会総会(シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
- 3) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. C型慢性肝炎の病態における肝脂肪化とPNPLA3およびIL28B遺伝子多型の意義の検討、第99回日本消化器病学会総会(シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
- 4) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第99回日本消化器病学会総会、2013.3.22、鹿児島
- 5) Shinya Maekawa, Mika Miura, Nobutoshi Komatsu, Akihisa Tatsumi, Yukiko Asakawa, Shinichi Takano, Mitsuaki Sato, Kuniaki Shindo, Fimitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. An Association between Quasispecies Nature of Hapatitis C Virus Core Region and Disease Progression Analysis by Deep Sequencing. The 2nd JSGE International topic conference. 2013.3.23, Kagoshima
- 6) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮した最新のC型肝炎治療、第49回日本肝臓学会総会(シンポジウム)、2013.6.7、東京
- 7) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、EOB-MRI肝細胞相を用いた新しいサーベイランスの可能性～clean liverからの発癌経過、第49回日本肝臓学会総会(パネルディスカッション)、2013.6.7、東京
- 8) 佐藤光明、坂本穰、榎本信幸、肝癌と鑑別が必要な肝良性腫瘍の画像診断の実際、第49回日本肝臓学会総会(ワークショップ)、2013.6.7、東京
- 9) 前川伸哉、三浦美香、辰巳明久、小松信俊、佐藤光明、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、C型肝炎の病態進展に対するMICA、DEPDC5遺伝子多型の意義の検討、第49回日本肝臓学会総会(ワークショップ)、2013.6.7、東京
- 10) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第49回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
- 11) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いたNS5A阻害剤耐性変異の検討、第49回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
- 12) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた

- NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
- 13) 辰巳明久、前川伸哉、三浦美香、小松信俊、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
- 14) 坂本穰、発癌リスクと治療反応性からみた 3 剤併用療法 Y-PERS から、第 7 回東京肝疾患研究会( PERFECT )、2013.6.29、東京
- 15) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと宿主・ウイルス遺伝子からみた C 型肝炎治療、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )( シンポジウム )、2013/10/10、東京
- 16) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸、B 型肝炎治療における疾患進展と発癌に関わるウイルスマーカー、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )( パネルディスカッション )、2013/10/10、東京
- 17) 坂本穰、渡邊真里、柏木賢治、榎本信幸、肝疾患コーディネーターとインターネットを用いた診療支援システムの構築、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )、2013/10/9、東京
- 18) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎発癌における MICA、DEPDC5、IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )( ワークショップ )、2013/10/10、東京
- 19) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シーケンサーを用いた HCV NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )、2013/10/10、東京
- 20) 雨宮史武、早川宏、津久井雄也、小林祥司、門倉信、山口達也、大塚博之、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、初発肝細胞癌の臨床背景検討、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )、2013/10/10、東京
- 21) 辰巳明久、進藤邦明、加藤亮、倉富夏彦、佐藤光明、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、肝硬度による慢性肝疾患の肝癌リスク評価、第 17 回日本肝臓学会大会( JDDW )、2013/10/10、東京
- 22) 辰巳明久、佐藤光明、前川伸哉、鈴木雄一郎、広瀬純穂、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シーケンサーにて耐性変異を確認した telaprevir を含む 3 剤併用療法で breakthrough をおこした 1 例、第 53 回日本消化器病学会甲信越支部例会、2013/11/23
- 23) 平嶋昇、渡邊綱正、岩瀬弘明。当院における急性 B 型肝炎の臨床経過。第 40 回日本肝臓学会西部会。平成 25 年 12 月 6 日～7 日。岐阜。
- 24) 松波加代子、渡邊綱正、飯尾悦子、遠藤美生、新海登、藤原圭、野尻俊輔、城卓志、田中靖人。香港のオカルト B 型肝炎患者における高感度 HBsAg、HBcrAg 測定の有用性。第 40 回日本肝臓学会西部会。平成 25 年 12 月 6 日～7 日。岐阜。
- 25) 飯尾悦子、松居剛志、狩野吉康、村上周子、新海登、渡邊綱正、城卓志、



- 田中靖人．次世代シークエンサーを用いた B 型肝炎ウイルス Entecavir 耐性変異パターンの検討．第40回日本肝臓学会西部会．平成25年12月6日～7日．岐阜．
- 26) 田上靖，前川久登，井上貴子，**渡邊綱正**，下田浩輝，黒田高明，中野利香，笹平直樹，田中靖人，与芝真彰．コバス TaqMan HCV 定量法偽陰性を示した Genotype2C 型肝炎2症例の経験．第40回日本肝臓学会西部会．平成25年12月6日～7日．岐阜．
- 27) 戸塚雄一郎，野崎昭人，荒田慎寿，羽尾義輝，道端信貴，石井寛裕，近藤正晃，福田浩之，沼田和司，田中克明，**渡邊綱正**，田中靖人，前田慎．妊娠を契機に重症化し，on-line hemodiafiltration により救命し得た B 型肝炎の1例．第40回日本肝臓学会西部会．平成25年12月6日～7日．岐阜．
- 28) 林佐奈衣，村上周子，飯島沙幸，**渡邊綱正**，田中靖人．HBV Genotype F における肝細胞癌特異的ウイルス変異の同定．第61回日本ウイルス学会学術集会．平成25年11月10日～12日．神戸．
- 29) 井上貴子，**渡邊綱正**，都築祐二，新海登，可児里美，脇本幸夫，田中靖人．コバス TaqMan HCV 定量法で偽陰性を呈した C 型肝炎(genotype2)の2症例．第60回日本臨床検査医学会学術集会．平成25年10月31日～11月3日．神戸．
- 30) 新海登，飯尾悦子，遠藤美生，藤原圭，松浦健太郎，野尻俊輔，**渡邊綱正**，城卓志，田中靖人．新規超高感度 HBs 抗原定量系の臨床的意義～アーキテクト HBsAg-QT 陰性例への応用～．第17回日本肝臓学会大会．平成25年10月9日～10日．東京．
- 31) 飯尾悦子，**渡邊綱正**，遠藤美生，松浦健太郎，新海登，藤原圭，野尻俊輔，田中靖人．パキスタン受刑者における C 型肝炎ウイルスの分子疫学的研究．第49回日本肝臓学会総会．平成25年6月6日～7日．東京．
- 32) 田中靖人，新海登，**渡邊綱正**．免疫複合体転移-化学発光酵素免疫測定法 (ICT-CLEIA 法) による超高感度 HBs 抗原測定試薬の基礎的・臨床的性能評価．第49回日本肝臓学会総会．平成25年6月6～7日．東京．
- 33) **Watanabe T**, Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Iio E, Matsunami K, Shinkai N, Yoshiba M, Tanaka Y. Hepatitis C Virus Genotype 2 may not be detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, version 1.0. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 34) Shinkai N, Iio E, **Watanabe T**, Matsuura K, Endo M, Fujiwara K, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a newly-developed high sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay“Lumipulse HBsAg-HQ“ for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013.

- Washington, DC.
- 35) Wong D, **Watanabe T**, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF . Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in the Chinese. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver. June 6-10,2013. Singapore.
- 36) K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.
- 37) N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y. Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.
- 38) T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.
- 39) 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太郎：肝脂肪化とPNPLA3 遺伝子多型の関係 C 型慢性肝炎における検討 .第 49 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7
- 40) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院における C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法の使用経験 .第 49 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7
- 41) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院における C 型慢性肝炎に対する Telaprevir を含む 3 剤併用療法の使用経験 .第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
- 42) 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野

- 卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH 診断における肝硬度測定の有用性 ARFI による検討 .第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
- 43) 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・吉岡健太郎：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化 ARFI による検討 第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
- 44) 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C 型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の発癌についての検討. 第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
- 45) 兒玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：B および C 型肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査.第 40 回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜 2013.12.6
- 46) 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：NAFLD における PNPLA3 の SNP と ARFI による Vs 値との関係.第 40 回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐阜 2013.12.6
- 47) 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院における C 型慢性肝炎に対する Telaprevir を含む 3 剤併用療法の使用経験 .第 99 回日本消化器病学会総会 ポスターセッション 鹿児島 2013.3.21-23
- 48) 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C 型肝炎治療困難例に対する瀉血、IFN 療法、脾摘/PSE 後の PEG-IFN 療法の検討 .第 99 回日本消化器病学会総会 ワークショップ 鹿児島 2013.3.21-23
- 49) 中尾春壽、山本高也、金森寛幸、大橋知彦、中出幸臣、佐藤 顕、伊藤清顕、米田政志：肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 現状と課題 . 第 49 回日本肝臓学会総会
- 50) 石上 雅敏,片野 義明,後藤 秀実. 慢性 B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリアにおける血清 HBV マーカーの意義 第 49 回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 51) 石上 雅敏,片野 義明,後藤 秀実. 慢性 B 型肝炎各病期における臨床パラメーターの特徴 第 49 回日本肝臓学会総会、ポスター、東京、2013
- 52) Hayashi K,Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T Honda T, Ishigami M,Goto H. Real-Time Tissue Elastography for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C and Correlation With Response to Pegylated-Interferon-Alpha 2B and Ribavirin Combination Therapy.

Digestive Disease Week 2013,  
Orlando,USA,2013

- 53) Honda T, Katano Y, Nakano S, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Effect of Combination Therapy Peginterferon Alfa-2B and Ribavirin on Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels Digestive Disease Week 2013, Orlando, USA, 2013
- 54) 片野 義明、石上 雅敏、後藤 秀実. PEGIFN /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果 第17回肝臓学会大会、シンポジウム、東京、2013
- 55) 林 和彦、片野 義明、後藤 秀実、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、山田 恵一、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、石上 雅敏. ペグインターフェロン 2b+リバビリン+テラプレビル療法と C 型慢性肝炎の NS3 領域変異についての検討 第 49 回日本肝臓学会総会、ワークショップ、東京、2013
- 56) 林 和彦、片野 義明、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、山田 恵一、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、石上 雅敏、石川 哲也、中野 功、後藤 秀実. ベトナムの B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎における HBV subgenotype についての検討 第 17 回日本肝臓学会大会、ポスター、東京、2013
- 57) 荒川 恭宏、今井 則博、阿知波 宏一、山田 恵一、中野 聡、増田 寛子、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、林 和彦、石上 雅敏、片野 義明、後藤 秀実. B 型肝炎に対するエンテカビル治療と肝発癌効果の検討 第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013
- 58) 山田 恵一、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、林 和彦、石上 雅敏、片野 義明、後藤 秀実. HCV genotype 3a における core、ISDR 変異、IL28B と IFN 治療効果についての検討 第 49 回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 59) 片野 義明、石上 雅敏、後藤 秀実. PEGIFN /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 60) Aoki T, Iijima H, Yoshida M, Takashima T, Aizawa N, Yoh K, Hashimoto K, Nakano C, Ikeda N, Tanaka H, Saito M, Enomoto H, Nishiguchi S. Analysis of risk factors for aiming at early detection of hepatocellular carcinoma. The 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases ( AASLD2012 ) 2013.11 Washington
- 61) 青木智子、飯島尋子、西口修平 . アルコールが肝発癌に与える影響 . 第 99 回日本消化器病学会総会 2013 .3 鹿児島
- 62) 青木智子 ,西口修平 ,飯島尋子 .Shear wave による肝線維化診断と発癌予測 . ( シンポジウム )日本超音波医学会第 86 回学術集会(JSUM2012) 2013.5 大阪
- 63) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusuhara H, Wakita T : Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an

- NTCP-overexpressing cell line. 2013 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23, Shanghai, China.
- 64) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T. A Retinoid Derivative Inhibits Hepatitis B Virus Entry Mediated by NTCP. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 65) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Kitamura K, Muramatsu M, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 66) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection: Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase, 20<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 67) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Identification of a natural product inhibiting the transcriptional activity of liver X receptor and reducing the production of infectious HCV, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 68) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Analysis of bioactivity of fungal-derived natural products based on a virus infection system, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, 2013.10.28-29.
- 69) Suzuki R, Konishi E, Ishikawa T, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with a DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. Keystone Symposia, Positive Strand RNA Viruses, Boston, U.S.A. 2013.4.28-5.3
- 70) Aizaki H, Dynamic metabolomics change in HCV-infected cells, The 2013 Italy-Japan Liver Workshop“Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links”, Italy 2013.10.20-21.
- 71) Aizaki H, Watanabe N, Aoyagi H, Hmwe SS, Watashi K, Suzuki R, Kojima S, Matsuura T, Wake K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates

- gene expression of extracellular matrix-related molecules, International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Osaka, 2013.9.23-25.
- 72) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Yaguchi S, Matsumoto M, Shirouzu M, Yokoyama S, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Kojima S. HCV NS3 protease plus TNF- $\alpha$  promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- $\beta$  type I receptor, 第 20 回肝細胞研究会, Osaka, 2013.9.26-27.
- 73) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro, The 12<sup>th</sup> Awaji international forum on infection and immunity, 2013.9.10-13.
- 74) Nagamori S, Aizaki H, Matsumoto Y, Isozumi N, Wiriyasermkul P, Matsuura T, Kanai Y, Comprehensive and comparative proteomics reveals alterations of metabolomics between monolayer and three-dimensional cell cultures. 12<sup>th</sup> Human Proteome Organization World Congress 2013. 9.14-18. Yokohama.
- 75) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Regulation of Hepatitis C virus (HCV) release by phospholipase A2 and autophagy -Antiviral Activity of Glycyrrhizin against HCV, 日本分子生物学会第 36 回年会, 2013 年 12 月 3-6 日, 神戸.
- 76) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字. プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型 1 回感染性フラビウイルス産生系の確立. 日本分子生物学会第 36 回年会, 2013 年 12 月 3-6 日, 神戸.
- 77) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆字、鈴木哲朗. 細胞内発現抗体 (イントラボディ) による C 型肝炎ウイルスの増殖抑制. 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 78) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字. 日本脳炎ウイルスレプリコンを用いたトランスパッケージング型 1 回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発. 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 79) 青柳東代, 相崎英樹, 藤本陽, 松本喜弘, 松田麻未, Su Su Hmwe, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 市野瀨志津子, 松浦知和, 鈴木哲朗, 和氣健二郎, 宮村達男, 脇田隆字. Phospholipase A2 および Autophagy による C 型肝炎ウイルス (HCV) 分泌過程の制御 -グリチルリチンによる抗 HCV 作用-, 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 80) 藤本陽, 相崎英樹, 松田麻未, 渡邊

- 則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 宮村達男, 脇田隆字, C 型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化と Hepatic Lipase 発現制御、日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 81) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋 翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉 丈、脇田隆字, C 型肝炎ウイルス分泌過程は phospholipase D が関わる膜輸送により制御される, 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 82) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、脇田隆字, B 型肝炎ウイルス侵入阻害剤の同定およびその NTCP を介した感染阻害機構の解明、日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 83) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Hassan Aly、鈴木亮介、相崎英樹、小祝 修、楠原洋之、脇田隆字: ヒト NTCP 安定発現細胞株における B 型肝炎ウイルス侵入機構の解析. 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 84) 渡邊則幸, 伊達朋子、相崎英樹、脇田隆字: エンベロープペプチドを用いた HCV 感染に重要なアミノ酸領域の探索, 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 85) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字, C 型肝炎ウイルス NS5A 結合タンパク質 ELAVL1 のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析, 日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 86) 渡士幸一、Guoxin Liang、岩本将士、丸澤宏之、喜多村晃一、村松正道、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、IL-1/TNF $\alpha$  によるシチジンデアミナーゼ AID 誘導を介した B 型肝炎ウイルス感染排除機構、日本ウイルス学会第 61 回学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 87) 中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字、Liver X Receptor 転写活性および感染性 C 型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然有機化合物の同定、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 88) 井戸田一郎、加藤康幸、青柳東代、相崎英樹、脇田隆字, 当院で経験した、HIV 陽性者における急性 C 型肝炎の集団発生について, 第 27 回日本エイズ学会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 89) 相崎英樹、オートファジイにかかる治療戦略 2014、2013 年 2 月 15 日, 東京.

## H. 知的所有権の出願・取得状況

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

## 「慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点」

研究分担者 正木尚彦（独立行政法人国立国際医療研究センター

肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター長）

**研究要旨** より効率的に肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムを構築するためには、職域も含めた肝炎検診受検率の向上、陽性者を漏れなく精査勧奨するためのシステム構築、および、陽性者追跡システムの汎用化、等を推進する必要がある。そのためには、医療関係者のみならず行政担当者の積極的な関与が望まれる。

### A. 研究目的

本研究班では、肝疾患診療連携拠点病院の協力を得て、愛知県内モデル地区での肝炎ウイルス検査陽性者追跡システムの立ち上げを試みている。しかし、より効率的に肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムを構築するためには、社会に潜在するとされる約170万人の肝炎ウイルス陽性者をどう掘り起こすかという課題は避けて通れない問題である。また、非専門科医師の認識不足、院内連携の欠如のために、術前検査等で判明した陽性者が見落とされているという現実も明らかにされている。さらに、陽性者のフォローアップシステム構築については、きわめて少数の自治体でのみ個別に行われているに過ぎない。

今年度の分担研究では、これら山積する課題にどう対処すべきであるか、について多角的に検討することを目的とした。

### B. 研究方法

分担研究者が所属する肝炎情報センターでの経験を基とし、1) 肝炎検診受検率アップの方策、  
2) 病院・診療所における陽性者フォローア

ップシステムの拡充、3) 効率的な陽性者追跡システムの構築・普及の3点に関して検討する。

### C. 研究結果

1) 未受検者における陽性者の拾い上げシステムの整備として、肝疾患関連死を低減させるためには、特に、青壮年層を対象としてウイルス肝炎陽性者の拾い出し、囲い込みを推進する必要がある。しかし、この年代層は就業人口の大半を占めることから、必ずしも診療アクセス面で恵まれているとは言いづらいことも確かである。現行の職域検診では、職域における偏見・差別を防ぐ目的で設けられたと思われる「労働基準局通達等による産業医への制限」等のため、円滑な肝炎ウイルスキャリアの拾い上げ、管理は行い得ていないものと考えられる。今後、職域検診の実態についての全国的な調査を行うとともに、法律家もまじえて議論を深める必要がある。

2) 術前検査、内視鏡検査のために肝炎検査を受ける患者が相当数に上がることが報告されているが、特に、非専門科医師の認識不足、院内連携の欠如のために、患者へのフィード



バック、陽性者への適切な精査勧奨が行われていない実態がある。これらを改善する手立てとして、電子カルテ採用施設においてはオーダーリングトップページに「陽性者への精査勧奨」を示すアラーム設定が効果的との報告もある。今後、肝疾患診療連携拠点病院網等を活用し、二次医療圏の専門医療機関への展開も図りつつ、全国的な取り組みとして拡げる必要がある。

3) 陽性者追跡システムは石川、山梨、佐賀等の限られた自治体において運用実績があるが、独自性は高いものの汎用性の面で課題があり、他自治体へ拡げる動きすらない。今後、システム改良に取り組む必要がある。

#### D. 考察

「慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点」を検討し、本研究班への各種提言を行ってきた。さらに効率的なシステム構築を図るためには、少なくとも上記3点について具体的な方策を推進して行く必要がある。そのためには、厚生労働省主導で構築されてきた肝疾患診療連携拠点病院と肝炎情報センターとのネットワーク網等を活用するとともに、行政の肝炎対策部署も参画することにより、Face-to-Faceの検討、協議の場が提供される必要がある。

#### E. 結論

慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集における問題点を解決するためには、さまざまな視点からの一層の取り組みが必要であり、医療関係者のみならず行政担当者の積極的な関与が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) 正木尚彦 . ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など . 特集 ウイルス肝炎の新展開 . 診断と治療 101(9): 1375-1380, 2013.

##### 2. マニュアル

(1) 正木尚彦 . 第 章 肝疾患診療に関する病診連携 1. 肝疾患診療連携拠点病院ならびに肝疾患診療連携ネットワーク . 第 章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2. 肝炎対策基本法、3. 肝炎治療特別促進事業（医療費助成制度） . 肝臓専門医テキスト、日本肝臓学会編、南江堂、東京、pp460-464、pp472-473、pp474-479、2013 .

##### 3. 学会発表

(1) Masaki N, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013, Singapore, June 6-10, 2013. (ポスター発表)

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 肝癌のデータ収集の実例

### ～ 日本肝癌研究会原発性肝癌追跡調査報告から～

研究分担者 工藤 正俊 近畿大学医学部

**研究要旨** 日本肝癌研究会で行っている原発性肝癌患者の疫学的、診断、治療学的解析および予後調査は全国規模で行われている歴史のある事業であり、この結果はガイドライン作成や臨床研究などに有効に活用され、他に類をみないデータベースとなっている。1969年以来行われている日本肝癌研究会の原発性肝癌追跡調査の手法を、慢性ウイルス性肝疾患患者の情報、収集に活用することは、今後の慢性ウイルス性肝疾患のデータベース構築にあたり非常に有意義である。また、日本肝癌研究会の事務局としての知識と経験を共有することで、効率的なデータベースの構築が可能であると考え。

#### A．研究目的

原発性肝癌の診断と治療の専門施設からなる大規模な組織としての情報収集の手法を慢性肝疾患患者のデータベース構築に活用する。

#### B．研究方法

日本肝癌研究会で行っているデータ収集方法につき班員に紹介する。

（倫理面への配慮）

本調査についての倫理的側面は近畿大学医学部 倫理審査委員会にて審査承認を得ている。

また、本調査への参加は患者さんの自由意思でいつでも中止することができる。個人情報の保護については、

個人情報は暗号化され、事務局では取り扱わない。

#### C．研究結果

日本肝癌研究会として、(1) 第18回原発性肝癌追跡調査の発行、(2) 第19回原発性肝癌追跡調査、(3) 第20回原発性肝癌追跡調査、(4) NCD (National Clinical Database) へのデータベース移行検討作業などを行った。

#### D．考察

日本肝癌研究会では、以下のような事業を行っている。 学術集会（年1回）、 協力施設からの新規登録患者の疫学的、診断・治療学的解析、 予後調査と生存率の算出

（ 、 については2年に一度、報告書を刊行）、 肝癌取扱い規約の作成・改訂、 治療効果判定基準の作成・改訂。このうち原発性肝癌患者の疫学的、診断、治療学的解析および予後調査に関しては、他の癌腫に先駆けて全国規模で行われている歴史のある事業である。またこの結果は、ガイドライン作成や臨床研究など有効に活用されており、他に類をみないデータベースとなっている。1969年以来行われている日本肝癌研究会の原発性肝癌追跡調査の手法を、慢性ウイルス性肝疾患患者の情報、収集に活用することは、今後の慢性ウイルス性肝疾患のデータベース構築にあたり非常に有意義である。また、日本肝癌研究会の事務局としての知識と経験を共有することで、効率的なデータベースの構築が可能であると考え。

## E . 結論

データ収集、解析などの運用実績のある原発性肝癌追跡調査事業のノウハウを慢性ウイルス性肝疾患のデータベース構築に応用することで、無駄のないデータベース構築が可能である。集積されたデータは、肝炎対策など行政施策へフィードバックすることにより、疾病対策として有効に活用されることが期待される。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

- (1) Takayasu K, Aarii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, **Kudo M**, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Izumi N, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M, Liver Cancer Study Group of Japan: Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm. **Liver Int**, 33: 762-770, 2013.
- (2) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, Ichida T, **Kudo M**,

Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, Yamamoto K, the Liver Cancer Study Group of Japan: Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. **Brit J Cancer** 109: 1904-1907, 2013.

- (3) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, **Kudo M**, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan: Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. **J Hepatol** 58: 724-729, 2013.

## H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

## 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

研究分担者 菊池 嘉 所属機関 国立国際医療研究センター  
エイズ治療開発研究センター 臨床研究開発部長

**研究要旨** 慢性ウイルス性肝疾患の治療について、それぞれの臨床研究施設において個別に長年の診療データに基づいて治療効果の測定等の調査・研究が行われている。また自治体では、住民健診などで肝炎の抗原・抗体保有率を把握しているところもある。それぞれの施設や自治体が保有するデータを集約・共有することができれば、大規模な疫学的臨床研究を実現することができる。しかしながら、このような診療データの集約・共有には患者個人情報の問題が大きな障壁になると共に、各施設の保有しているデータの保管方法などの違いから互換性が問題となっている。本研究に関わった臨床施設からは一向に情報が寄せられることがなかったため、最終年度である25年度は、集団検診などの情報を有している自治体に赴きその実態を調査してきた。担当者による見解は様々であったが、研究班のどこかの臨床施設でしっかりと倫理審査を経て、自治体が持っている住民健診などのデータの個人情報をマスクして提出する手段が簡便に出来れば、自治体からは肝炎に関する臨床データが利用できる可能性を感じた。

### A. 研究目的

ウイルス性感染症の診療データを施設間で共有し、臨床研究に役立てる枠組みについて検討を行い、今後将来に渡って診療データを共有するためにより円滑で具体的な方法を模索・提案する。

### B. 研究方法

当研究班に所属している肝炎を専門とする研究分担者より、肝炎の情報を含んだ臨床データを保持している2カ所の自治体を紹介して頂き、現地に赴き、実際に基本情報を取り扱っている職員に直接インタビューを行い、肝炎基本情報の提出の可否について意見聴取を行う。

（倫理面の配慮）

今回の検討にあたっては、自治体名を明らかにせず、現場で肝炎を含む住民データを保有している担当者と直接面談を行い、研究報告書作成にあたっては、自治体名を

明らかにしないことで、住民の情報、自治体の情報も報告しないことで倫理面の配慮とした。

### C. 研究結果

- 1) 2カ所の自治体でインタビューを行った。いずれも、自治体の所在、自治体の規模などを公表することなく報告書を作成することで、研究にご協力いただいた。
- 2) 研究班において疫学指針に基づいた倫理審査を経た承認をえた研究により、自治体の保有するデータを個人情報を匿名化して提出ことに関しては、一つの施設では、概ね可能であろうという返答を頂いたが、他方の施設では議会の承認までが必要であろうという返答を頂いた。議会の承認まで必要と返答頂いた自治体でも、議会の承認が下りれば当然データの提出は可能であり、全く不可能であるというわけではないという見解であった。

いずれの自治体も、法律と自治体の持つ個人情報に関する条例などにも反しない範囲であれば、提出可能であると返答された。

3) 基本情報の保有方法については、ある年度以前は紙媒体であり、書式がある程度統一されており、コメント欄には自由記載欄があり、所々読みづらい箇所もあるが判読は可能。近年は電子化されており、電子媒体で表計算ツールにまとめて保管されている。過去の紙データも電子化の可能性はあるが予算の問題。

4) 経年的な変化を追うことが可能な形でデータ保存されているかに関しては、自治体での健康診断が40歳以上に施行されているが、社会保険加入者や各自の入っている健康保険の種類によっては自治体の健診を受けない人もいて、そういう人のフォローは絶対に出来ない。自治体で行う検査を経年的に受けている人での長期間のフォローは可能。但し、自治体外への転居などが無いことが条件ではある。自治体によっては、事業主へ健康診断の受診を促しているところもあり、そこと連携をとれば多くの住民の経過が観察可能であろうという可能性も伺えた。

5) 病院の保有しているデータを自治体がもらう事は出来るかということに関しては、現行はしていないとのことであった。逆に、過去のデータを病院から問い合わせを受ける事はあり、その場合は患者さんの同意がある旨を文書でもらえば、文書で返答が可能。

6) 自治体内の部署によって持っている情報は横断的に繋がっているのかについては、生存情報を持っている部署と、健康状態を持っているところは基本的には部署が違い、問い合わせそれぞれが必要性を認めない限りは照合することは無いとの見解であった。福祉が持っているデータと、住民基本情報は、基本的には連携していない。

7) 保管の継続性については、なるべく長期間保てることが望ましいと考えるが、自治体の合併などによって、取っている情報の種類や形も違うし、そもそもデータの保存方法が違う場合があり、簡単にいかない場合が想定される。

8) 医療機関の受診状況を把握しているかについては、受検者からの情報で、治療中、観察中、治療中断、放置というカテゴリーを持っている自治体もある。

9) 肝炎の助成制度を受けている人のデータは比較的しっかりと保存されており、継続的に追跡が可能である。

10) 肝炎以外の感染症検査はやっているかについては、現在ではやっていないことであった。

11) 住民の総合的なデータ保管については、福祉課、健康課、住民課などの色々な部署でそれぞれが重要なデータを持っていると思われるが、縦割り行政であり、横の連携はよほどの事が無いと難しい状況である。

12) データを保持していることについての展望については、担当者の努力によってデータが深さを増すこともあるが、担当者が代わるとそれが担保できるとは限らない。

13) 自治体には倫理委員会という組織は無く、住民にはそういう意識はもっと無く、説明が非常に難しいと感じる。

14) 個人情報をマスクする仕組みを提供されたらそれを利用してデータを提出することについてどう思うかという問には、渡されたツールの信頼性がどれほどかという懸念があり、一概には信用できない。電磁的な操作を加えるよりも、むしろ紙媒体で印刷して、個人情報を切り取ってしまい、虫食い状態でデータを渡すことの方が個人情報の漏洩を防ぐ意味では自治体としてはやりやすい。

## D. 考察

今回訪問が実現した施設は限られており、かつ本研究班に所属している班員からのご紹介で、もともと肝炎のデータ保管が整っている施設を予め選定したというバイアスがある。しかしながら、現場の担当者の声を聞いたことで、肝炎にかかわらず住民健診などで得たデータを保有している自治体では、それを何らかの形で活用したいという思いも持たれていることが感じられた。国民の健康状態を国全体として把握することは一足飛びには行かないが、自治体が持ち合わせているある程度細かなデータを集合させることで、その第一歩にも近づくことが期待される。

## E. 結論

今年度の研究では、肝炎関連の実データを保有している自治体の実務レベルの担当者に、データの保有期間、保有方法、精度、データ参照、データ提出の可否などに関して聴取することができた。個人情報保護の点から、容易にデータは持ち出せないが、疫学指針に準拠した倫理審査を経た後あれば、データの一部を提出することも可能であろうと考えられた。

限られた施設への現状調査であったが、肝炎に限らず住民健診で毎年積み重ねられたデータは各自治体でそれぞれに保有されている

ことが分かった。このデータを今後国民の健康状態の把握などに利活用できれば、個々人の健康管理だけでなく、国全体の健康施策にも生かされる可能性があると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, Kikuchi Y, Yanase M, Oka S. Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection. 2014 Jan 31; 9(1):e87596.

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし

## ウイルス肝炎診療の均てん化と効率化をめざした

### 診療ネットワークの構築に関する研究

研究分担者 坂本 穂 山梨大学医学部附属病院肝疾患センター センター長・准教授

**研究要旨** 肝炎ウイルス検診陽性者を確実に把握し適切な医療へと導くためには、各段階での知識普及やシステム構築が必要である。これまで、われわれは、これらをサポートする人材として「肝疾患コーディネーター」を養成してきた。本年度は、引き続き養成に努めるとともに、資格既取得者を対象に「スキルアップ講座」を開催し、さらに本事業の成果につき検討した。その結果、これまで養成したコーディネーターは十分機能を発揮しており、今後も肝炎診療において中心的な人材となりうるということが明らかになった。一方、かかりつけ医（一次医療機関）と肝臓専門医とで構成する、肝炎診療ネットワークでは、従来の、肝炎診療に重要なウイルス遺伝子、ヒトゲノム（G）、発癌リスク評価に重要な肝線維化測定（F）を測定する「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）」を発展させ、今後実用化されるDAA（Direct acting antiviral）に対する薬剤耐性変異も測定可能とした。また、インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」は、肝炎診療に特化して改修・運用し、安価で簡便なシステムの構築とともに普及を図った。

#### A. 研究目的

わが国のC型肝炎ウイルス（HCV）感染者は190～230万人と推計されており、年余にわたる持続感染の結果、肝硬変・肝がんに進展することから、HCVに対する抗ウイルス療法の必要性が指摘されている。肝炎ウイルス検診が行われてきたが、1) 肝炎ウイルス検診者の受診率が低いこと、2) 肝炎ウイルス感染者（陽性者）の医療機関への受診率が低いこと、3) 肝臓非専門医である、いわゆる「かかりつけ医」からの肝臓専門医への紹介率の低さなどがこれまでに問題となってきた。これら問題点を解決するための様々な方策が試みられているが、それぞれ、1) 検診受診率を高めるための一般住民への知識普及・啓蒙活動および受診環境の整備、2) 肝炎ウイルス陽性者の追跡システムの構築、3) かか

りつけ医への教育・啓蒙の必要性が議論されてきた。

これまで、われわれは各段階でのサポート役となるよう、保健師・看護師・臨床検査技師・栄養士・薬剤師等を対象として、「肝疾患コーディネーター」を養成してきた。本年度も引き続き、養成に努めるとともに、「スキルアップ講座」を開催し、知識の再確認を図るとともに、最新情報の紹介を行った。さらに、活動成果を検証するとともに今後の在り方について検討するためのアンケート調査を行った。

また、肝臓非専門医に対しては、肝臓非専門医から肝臓専門医へのアクセスを容易にするとともに、最新の診療情報の提供と研修を行う目的で肝疾患診療ネットワーク

「Yamanashi-PEG-INFα + Ribavirin study（Y-

PERS)」を構築した。また、これまで、C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法の治療効果予測に重要なウイルス遺伝子変異や宿主ゲノム情報と、肝発癌リスク予測に重要な肝硬度の非侵襲的測定を行う「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」を開設してきたが、さらにDAAに対する（Direct acting antiviral）に対する薬剤耐性変異も測定可能とした。今後C型肝炎治療は、DAAの組み合わせによる治療が主流となる可能性が高いが、薬剤耐性変異を有するHCV感染者では効果が期待できないばかりか、安易な治療により高度な薬剤耐性変異を誘導する可能性があるため、治療前に薬剤耐性変異についての情報を得ておくことが重要であるとの観点からである。

さらに、従来から用いているインターネットを用いた診療ネットワークシステム「慢性疾患診療支援システム」は、肝炎に特化した形式に改修して、共有し、診療の均てん化と効率化をめざした診療ネットワークの構築と検証を行った。

## B. 研究方法

### 1) 肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来の養成

山梨県は肝炎が多いにも関わらず、肝臓専門医や消化器専門医が少なく、しかもこれらは大学病院に集中している。また、地域においては、検診結果の解釈や肝炎に関する十分な知識を持った人材が不足しており、これらが、肝炎ウイルス検査陽性者を適切な医療に繋がれないとの指摘があった。一方、市町村からは、肝炎全般に携わる人材への総合的・体系的研修会の要望があり、平成21年度から「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）養成事業を開始した。本年度も、養成事業を継続し、肝臓病の基礎知識から内科・外科的診療の実際、公衆衛生的知識、臨床心理・看護技術、医療行政上の知識等の幅広い講義とした。平成25年度は、33名が受講し、全講義を受講し

て認定試験受験資格を得た全員が、高得点で合格した。合格者には、当院病院長と肝炎センター長から「修了証書」、山梨県知事から「認定証」が授与された。これで、平成21年度から合計205名が「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」資格を取得したことになった。また、知識の再確認のため「スキルアップ講座」を開催し、最新情報の提供と、知識の再確認を行うとともに、コーディネーター間の情報交換と交流を深めることで活動の推進を図ることをとした。

本年度もスキルアップ講座参加者を対象とし、アンケート調査を行い、活動成果につき検証した。

### 2) 「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」の開設と薬剤耐性変異測定

これまで、われわれは、「Yamanashi-PEG-IFNα + Ribavirin study（Y-PERS）」および「山梨肝炎フォーラム」と命名した山梨県の肝炎診療ネットワークを構築し、とくにIFN治療に関する肝臓専門施設と「かかりつけ医」との連携関係を構築してきた。とくにIFN治療に関しては、ウイルス遺伝子変異（コアアミノ酸置換、ISDR、IRRDR）や宿主ゲノム（IL28B、ITPA）情報が治療成績と密接に関連することが明らかになり、治療効果予測やIFNの治療適応の判断に必要な情報となりつつある。これらは可能な限り情報共有し、治療成績を検討した。しかし、これらは保険適応ではないことや、ヒトゲノム（Genome: G）情報を扱うことから一般診療施設では実施不可能であるため、肝臓専門医からの紹介患者を対象に、「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」を開設し、肝線維化診断とこれによる発がんリスクの評価のための、非侵襲的肝硬度測定装置Fibroscan（F）による情報を加えて提供した。

今年度は、今度使用可能となるDAA（NS3 protease阻害剤、NS5A阻害剤）の薬剤耐性変



異についても測定することとした。

### 3) インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」を利用した肝疾患診療ネットワークの構築と運用

これまで、われわれは、当院と山梨県内の眼科を中心とした参加医療機関で構成された「慢性疾患診療支援システム」に参画してきた。これは、診療に重要な十分な最低限の情報を、インターネットを介して共有するもので、重要な情報はグラフ等の視覚的にもわかりやすく提供するものである

本年度は、肝炎診療に特化した画面構成を改訂し、肝炎診療でも利用しやすく改修した。

#### (倫理面の配慮)

Y-PERS および Y-PERS (GF) については、試験の目的・方法・副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利・保護等に関し、十分に説明し、文書で同意を取得し研究をおこなった。なお、これらの研究の実施計画については、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た。一方、慢性疾患診療システムに関しては、文書で同意を得た患者のみ診療情報を共有し、インターネット接続に関しては、本学工学部との共同による強固なセキュリティシステムを導入し、暗号化通信、非表示画面での匿名化、診療端末からのファイアーウォールによるインターネット接続制限等による個人情報漏洩防止対策を導入している。

## C. 研究結果

### 1) 肝疾患コーディネーターの養成

本年度の認定者33名の内訳は、病院・診療所関係者が24名、保健所・行政関係者が8名、その他1名で、職種は、看護師13名、保健師1名、臨床検査技師9名、薬剤師4名、栄養士3名、医師3名と職種も多岐にわたった。また、本年度のスキルアップ講座は「ファイブロスキャン」と「肝疾患の栄養と食事」をテーマ

に、ファイブロスキャンの原理と実際についての講義、ファイブロスキャンの測定と被測定の実体験を行った。また、肝疾患の食事については、講義とともに、山梨大学医学部附属病院肝疾患センターが協力した、山梨県・山梨学院大学・山梨学院短期大学連携推進事業による「肝疾患のための食事管理シート及びレシピ集」を紹介した。参加者は16年ぶりの大雪のため30名にとどまったが、概ね好評であった。アンケート調査の結果は、62%が肝疾患コーディネーターとして活動中で、全員が医学的知識や医療制度などの知識が役立っていると回答した。

**1日1900kcalの食事**

**朝食**  
 ●鶏の白身肉のステーキ  
 ●アスパラガスとトマトのサラダ  
 ●焼きたてのパン  
 ●バナナヨーグルト  
 ●お茶  
 ●朝の活動量を増やすために朝食後に散歩しました。朝は活動量が多めに取ります。

**昼食**  
 ●鶏の白身肉のステーキ  
 ●ほうれん草とトマトのサラダ  
 ●お茶  
 ●お昼の活動量を増やすために散歩しました。お昼は活動量が多めに取ります。

**夕食**  
 ●鶏の白身肉のステーキ  
 ●ほうれん草とトマトのサラダ  
 ●お茶  
 ●夜の活動量を増やすために散歩しました。夜は活動量が多めに取ります。

栄養素	エネルギー (kcal)	たんぱく質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	糖質 (g)	食物繊維 (g)	食塩相当量 (g)
朝食	600	18.4	12.2	104.7	1.0	4.7	1.4
昼食	700	20.5	13.3	118.9	1.2	5.1	1.6
夕食	600	17.8	13.3	106.0	2.0	5.1	1.5
合計	1900	56.7	47.4	331.6	6.8	20.4	5.9

**食欲のない時の一品料理**  
**あじの和風マリネ**

マリネにし、腸を動かすので、食欲が落ちるのを防ぐことができます。

**材料(2人分)**

あじ(塩)	30g
酢	2g
サラダ油	2g
塩	1g
醤油	0.05g
味噌	2.0g
パプリカ	1.0g
カラシ粉	4g
酒	5g
しょうゆ	2g
砂糖	5g
塩コショウ	5g
ミニトマト	20g
レタス	10g

**作り方**

1. あじは塩を洗い、水にさらす。
2. 酢と味噌を少量ずつ混ぜ合わせる。
3. パプリカは細かく切ります。
4. Aを混ぜ、マリネ液を作る。1〜2分待ちます。
5. あじをマリネ液に漬ける。お好みで酒やしょうゆを加える。
6. 塩コショウを好みで加える。
7. レタスやミニトマトを盛り、お好みで飾ります。

**1人分の栄養素**

栄養素	エネルギー (kcal)	たんぱく質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	糖質 (g)	食物繊維 (g)	食塩相当量 (g)
1人分	700	20.5	13.3	118.9	1.2	5.1	1.6

### 2) 「肝炎サポート (Y-PERS [GF]) 外来」の開設と薬剤耐性変異測定

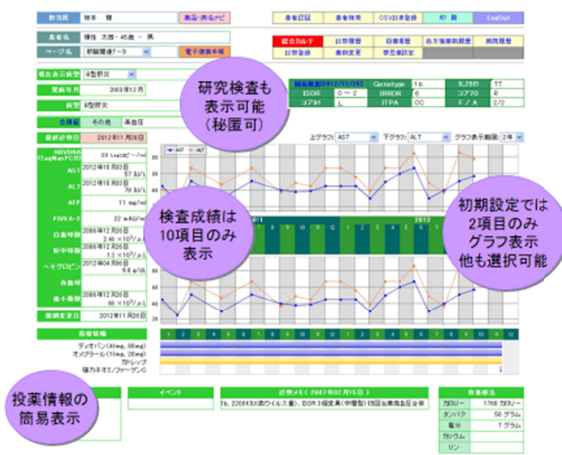
これまで、本外来に104名が受診した。2013年12月からは、これまでのウイルス遺伝子(コアアミノ酸変異、ISDR/IRRDR)、宿主ゲノム情報(IL28B、ITPA)にほかに、DAA製剤のNS3 protease阻害剤、NS5A阻害剤に対するHCVの薬剤耐性変異の測定を開始した。

(図 薬剤耐性変異報告書)



### 3) インターネットを介した「慢性疾患診療支援システム」の肝炎診療用の改修と肝疾患診療ネットワークの構築

これまでに45医療機関が、このネットワークに参加している。対象疾患は慢性肝炎のほか、糖尿病・緑内障・慢性腎不全・難聴・発達障害であり、参加患者数は1911名となった。



肝疾患に関しては、患者の個人情報保護およびヒトゲノムに関する倫理規定を配慮した上での、ウイルス遺伝子・宿主遺伝子情報の共有をはかることを可能にするほか、B型肝炎や肝がんにも応用可能な画面への改修を行った。現在、現在131名ほどの患者を登録した。

#### D. 考察

肝疾患コーディネーターは、1) 検診受診勧奨、

2) 肝炎ウイルス感染者の適切なフォローアップ、3) 肝臓非専門医（かかりつけ医）と専門医の連携 4) 専門医療機関での診療などの各段階でそれぞれの職種に応じて、非常に有効に機能していた。また、スキルアップ講座を定期的を開催することが、急速に進行する肝疾患診療において不可欠であり、知識の再確認にも重要であることが示された。とくに、肝疾患コーディネーター資格を取得した者は、肝疾患診療に高い関心を持つのみならず、高いモチベーションを維持しており、今後も「肝疾患コーディネーター」を有効に活用することが肝炎診療の均てん化と効率化に重要であることが示唆された。しかし、その一方で、「肝疾患コーディネーター」の役割は明確に定義されておらず、資格所得者が、個別に活動を行っているのが現状であった。今後は、役割や機能を明確化する必要があると考えられた。

また、「肝炎サポート（Y-PERS〔GF〕）外来」は、肝疾患診療に必要な情報を提供するために、きわめて有用な手段であり、とくにC型肝炎の治療適応判断や治療法選択、治療時期の判断に有用であったが、全国的に展開するためには、遺伝子検査などの高度の技術・技能を有する医療関係者の養成や「ヒトゲノム」を扱うことによる倫理的問題や検査費用の問題を解決する必要があると考えられた。

さらに、インターネットを用いたい医療連携は、利便性も高いものであることが示されたが、普及にはまだ多くの問題があり、特に医師に使いやすく、改修を繰り返してゆく必要があると考えられた。

#### E. 結論

ウイルス肝炎診療の均てん化と効率化のためには、検診・地域かかりつけ医（非肝臓専門医）・専門医の各段階に応じたシス

テム構築が必要である。われわれは、肝疾患コーディネーター養成事業、診療ネットワークの構築、インターネットを利用した情報共有システムを構築し、一定の成果をあげることができたが、全国展開するためには、現在の問題点を整理・点検し、一層良いシステムを構築する必要があると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C J Med Virol. 2013 Mar; 85(3): 449-58 Article first published online: 7 JAN 2013 | DOI: 10.1002/jmv.23497
- 2) Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression. J. Virol. 2013 vol. 87 no. 23 12541-12551. Published ahead of print 14 August 2013, doi: 10.1128/JVI.00826-13
- 3) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子 実地診療での臨床応用のすすめかた、Medical Practice 30 (2) ; 323 - 328、2013
- 4) 坂本穰、榎本信幸、慢性肝炎・肝硬変 (C 型)、治療過程で一目でわかる消化器薬物療法 STEP 1・2・3 (一瀬雅夫、岡政志、持田智編集)、174-178、2013、メジカルビュー社、東京
- 5) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎における抗ウイルス療法、Modern physician 33 (4) 454-458、2013
- 6) 辰巳明久、坂本穰、榎本信幸、メタボ肝癌とファイブロスキャン、メタボ肝癌 (小俣政男編集)、163-168、2013、アークメディア、東京
- 7) 坂本穰、榎本信幸、ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン療法の治療成績と発癌リスクを考慮した新規治療法への展望、消化器内科 56 (4)、437-442、2013
- 8) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、透析患者に対する薬の使い方 疾患別・病態別[消化器] 549-552
- 9) 坂本穰、榎本信幸、発癌リスクと治療藩反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、消化器内科 57 (3)、379-384、2013
- 10) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎診療 up-to-date、発癌リスクと新規治療法、診断と治療 101 (9)、1277-1282、2013
- 11) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎、カラー版消化器病学 基礎と臨床 (浅香正博、菅野健太郎、千葉勉編)、1177-1188、2013
- 12) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の自然経過と発癌リスク、成人病と生活習慣病 43 (11)、1310-1315、2013
- 13) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎ウイルスと治療、HIV 感染症と AIDS の治療 4 (2)、55-59、2013
- 14) 坂本穰、榎本信幸、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異と意義、肝胆膵 67 (6)、893-898、2013
- 15) 坂本穰、B 型肝炎のインターフェロン治療: sequential thrapy を含めて、Phama Medica 31 (12)、49-52、2013

## 2.学会発表

- 1) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、第 99 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
- 2) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. C 型慢性肝炎の病態における肝脂肪化と PNPLA3 および IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 99 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
- 3) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第 99 回日本消化器病学会総会、2013.3.22、鹿児島
- 4) Shinya Maekawa, Mika Miura, Nobutoshi Komatsu, Akihisa Tatsumi, Yukiko Asakawa, Shinichi Takano, Mitsuaki Sato, Kuniaki Shindo, Fimitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. An Association between Quasispecies Nature of Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression Analysis by Deep Sequencing. The 2nd JSGE International topic conference. 2013.3.23, Kagoshima
- 5) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮した最新の C 型肝炎治療、第 49 回日本肝臓学会総会 (シンポジウム)、2013.6.7、東京
- 6) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、EOB-MRI 肝細胞相を用いた新しいサーベイランスの可能性 ~ clean liver からの発癌経過、第 49 回日本肝臓学会総会 (パネルディスカッション)、2013.6.7、東京
- 7) 佐藤光明、坂本穰、榎本信幸、肝癌と鑑別が必要な肝良性腫瘍の画像診断の実際、第 49 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、2013.6.7、東京
- 8) 前川伸哉、三浦美香、辰巳明久、小松信俊、佐藤光明、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の病態進展に対する MICA、DEPDC5 遺伝子多型の意義の検討、第 49 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、2013.6.7、東京
- 9) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第 49 回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
- 10) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 49 回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
- 11) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
- 12) 辰巳明久、前川伸哉、三浦美香、小松信俊、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
- 13) 坂本穰、発癌リスクと治療反応性からみた 3 剤併用療法 Y-PERS から、第 7 回東京肝疾患研究会 (PERFECT)、2013.6.29、東京
- 14) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと宿主・ウイルス遺伝子からみた C 型肝炎治療、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (シンポジウム)、2013/10/10、

東京

- 15) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸、B 型肝炎治療における疾患進展と発癌に関わるウイルスマーカー、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (パネルディスカッション)、2013/10/10、東京
- 16) 坂本穰、渡邊真里、柏木賢治、榎本信幸、肝疾患コーディネーターとインターネットを用いた診療支援システムの構築、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/9、東京
- 17) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎発癌における MICA、DEPDC5、IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (ワークショップ)、2013/10/10、東京
- 18) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シークエンサーを用いた HCV NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 19) 雨宮史武、早川宏、津久井雄也、小林祥司、門倉信、山口達也、大塚博之、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、初発肝細胞癌の臨床背景検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 20) 辰巳明久、進藤邦明、加藤亮、倉富夏彦、佐藤光明、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、肝硬度による慢性肝疾患の肝癌リスク評価、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 21) 辰巳明久、佐藤光明、前川伸哉、鈴木雄一郎、広瀬純穂、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シークエンサーにて耐性変異を確認した telaprevir を含む 3 剤併用療法で breakthrough をおこした 1 例、第 53 回日本消化器病学会甲信越支部例会、2013/11/23

#### H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

## 「石川県肝炎診療連携脱落例の検討」

研究分担者 島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科

**研究要旨** 石川県では肝炎ウイルス検診陽性症例を従来より行政によるフォローアップ事業により状況の把握に努めてきた。平成22年度より、この行政の把握するデータの移管と専門医療機関受診の双方を同時に行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。石川県肝炎診療連携は開始後4年目を迎えているが、一旦参加同意したにもかかわらず、その後、不同意に変更する例が散見されるようになった。さらに参加同意したにもかかわらず参加翌年度以降専門医療機関受診を中断する例も存在するようになった。今回不同意への変更理由、また専門医療機関中断例の特徴を検討した。不同意への変更例は21例認められたが、その理由として専門医療機関受診の費用が高額、高齢・施設入所中で専門医療機関受診が困難などがあげられた。また専門医療機関受診中断例の特徴として、HBs抗原陽性者、初年度に無症候性キャリアと診断された症例、かかりつけ医を介して専門医療機関を受診している症例が多い傾向を認めた。

### A. 研究目的

平成14年より始まった肝炎ウイルス検診により無自覚のB型肝炎、C型肝炎患者が見出された。肝炎ウイルス検診受診後要精密検査となった症例は医療機関受診を勧められ、受診後その結果は基本的には各市町村にて把握されてきた。しかしながら翌年以降はその受診・治療状況およびその予後・経過が把握されているとは言い難い。

検診以後も定期的に医療機関受診を続けることによって肝がんの早期発見に努めると同時に適切な治療によりウイルスの排除或いはウイルス量の低減により病態の進行防止を図ることが肝炎ウイルス検診の目的であると考えられる。しかし自覚症状に乏しい多くの肝炎ウイルス感染者は、医療機関を受診しない或いは受診しても定期受診からは脱落してしまう傾向がある。

石川県では肝炎協議会で検討の上検診以後も保健師を中心とする行政が患者状況（受診状況、治療内容）を毎年確認するフォローアップ事業を行い県下の状況把握に努め抗ウイルス療法普及などの対策を講じてきた。さらに平成22年度より行政の把握する肝炎ウイル

ス検診陽性者の情報を医療機関側に移管し、同時に年一回の専門医受診勧奨を行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。石川県肝炎診療連携は開始後現在4年目を迎えているが、一旦参加同意したにもかかわらず、その後、不同意に変更する例が散見されるようになった。さらに連携参加同意したにもかかわらず翌年度以降専門医療機関受診を中断する例も認められた。今回不同意への変更理由、また専門医療機関中断例の特徴を検討した。

### B. 研究方法

- 1) 肝炎診療連携のデータベースを利用して、一旦同意後、不同意への変更例のピックアップ、その理由調査を行った。
- 2) 初年度（平成22年度）肝炎診療連携に参加同意して肝疾患拠点病院への調査票の返送のあった症例（＝専門医療機関受診が行われた症例）639例のうち、翌年度も調査票の返送があった返送群352例、調査票の返送のなかった脱落群287例の臨床、社会的背景の比較を肝炎診療連携データベースを用いて行った。

## C. 研究結果

### 1) 一旦連携参加同意後不同意への変更例の解析

肝炎診療連携データベースを用いた解析から平成 22 年度 16 例、平成 23 年度 3 例、平成 24 年度 2 例の変更例を認めた。その変更理由として、以下の点が挙げられた。

専門医療機関を受診したが、肝炎は治癒したため通院不要と指示された。また理由は不明だが通院不要と指示された。

専門医療機関受診時、画像検査が施行されるため、診療費が高額となり受診したくない。

寝たきりや、施設への入居により、専門医受診が難しい。

上記のような理由があげられた。

尚平成 22 年度は 14 例、平成 23 年度は 1 例の死亡脱落（死因は不明）を認めた。また平成 22 年度は 7 例、平成 23 年度は 2 例の住所変更による脱落を認めた。

### 2) 連携参加後専門医療機関非受診例の検討

各年度の参加同意例のうち翌年度以降も継続的に調査票の返送が行われた例数を、肝炎診療連携データベースを用いて算出した。

(図1)

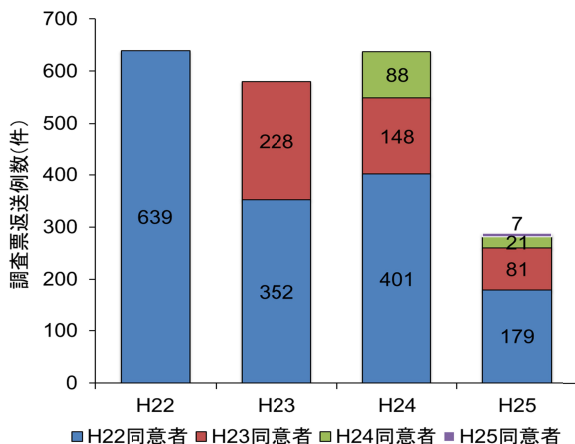


図1 同意年度別継続的調査票返送数

図1に示すように一般に翌年度以降調査票の返送率は約50%にまで落ち込み、その後も減少傾向を示すことが明らかとなった。

方法に記載したように639例のうち、翌年度も調査票の返送があった返送群352例、調査票の返送のなかった脱落群287例の臨床、社会的背景の比較を肝炎診療連携データベースを用いて行った。

	返送群		脱落群		
	(人)	(%)	(人)	(%)	
<b>平均年齢(歳)</b>	68.4		69.4		
<b>ウイルス別</b>					
HBs抗原陽性	148	42	144	50.2	
HCV抗体陽性	200	56.8	141	49.1	P<0.05
両方陽性	4	1.1	2	0.7	
<b>性別</b>					
男	117	33.2	89	50.2	
女	235	66.8	198	49.1	
<b>かかりつけ医有無</b>					
あり	143	40.6	156	54.4	
なし	209	59.4	131	45.6	P<0.05

	返送群		脱落群		
	(人)	(%)	(人)	(%)	
<b>地区別</b>					
石川中央	89	25.3	51	17.8	
金沢	130	36.9	109	38	
能登中部	35	9.9	30	10.5	
能登北部	34	9.7	33	11.5	
南加賀	64	18.2	64	22.3	
<b>診断別</b>					
慢性肝炎	207	58.8	131	45.6	P<0.05
無症候性キャリア	100	28.4	113	39.4	P<0.05
肝硬変	31	8.8	24	8.4	
記載無し	9	2.6	14	4.9	
その他	5	1.4	5	1.7	

### 表1 返送群と脱落群の比較

その結果以下のことが明らかとなった。

返送群ではHCV抗体陽性者の方がHBs抗原陽性者より有意に多かった。

返送群では、有意にかかりつけ医を受診せず直接専門医療機関を受診する者が多かった。

地域差、性別による差異は認めなかった。

返送群において有意に、初年度慢性肝炎と診断された者が多く、無症候性キャリアと診断された者が少なかった。

#### D. 考察

一旦連携に参加同意したにもかかわらずその後不同意になった例の検討からは、いくつかの本連携の潜在的な問題点が明らかとなった。まず専門医療機関の診察医が通院不要と指示する例が散見されたことである。これらが肝機能正常の healthy carrier を対象にした指示であったのか、あるいはインターフェロン療法によりウイルスが排除された例を対象にしていたかは不明である。しかしながら、不適切な指示が専門医療機関の医師からなされた可能性もあり今後注意を要すると考えられる。また本連携対象者は住民検診での肝炎ウイルス検査陽性者であり高齢者が含まれている。そのため施設入所中や、ADL 低下のため通院不可能な者も含まれており、そのような症例に関するフォローアップの方法や必要性も今後の検討課題と思われる。

診療連携に参加したにもかかわらず専門医療機関受診を中止した群（脱落群）と継続した群（返送群）の検討からは、HBs 抗原陽性、無症候性キャリア、かかりつけ医

を介して専門医療機関を受診している者が専門医療機関受診を中止しやすい傾向を認めた。今後、かかりつけ医および専門医療機関にもこの結果のフィードバックを行い、専門医療機関受診を中止症例の減少を図っていく。

#### E. 結論

肝炎診療連携の問題点を検討し、明らかにした。

#### F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

今回の研究内容については特になし。

##### 2. 学会発表

今回の研究内容については特になし。

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

今回の研究内容については特になし。



## 肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査に関する研究

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

**研究要旨** 肝炎ウイルス検診で発見された陽性者が適切な診断をされ、適切に治療されているか検討するために岡崎市で行われた肝炎ウイルス検診陽性者にアンケートを送付し、その後の対応について調査した。BおよびC型肝炎ウイルスについて検診陽性者のうち病院・医療機関を受診した人の多くに慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見されており、検診陽性者の受診勧奨が重要であることが示された。また肝疾患専門医療機関を受診した人ではそれ以外の医療機関を受診した人に比べてIFN治療が行われている頻度が高く、肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。アンケート調査後に医療機関を受診した人や今後医療機関を受診すると回答した人が多く、アンケート調査にも受診勧奨の効果があると考えられた。今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることはできないように工夫した。

### A. 研究目的

平成14年より肝炎ウイルスの無料検査が行われ、多くの肝炎ウイルス感染者が発見されている。しかしこれらの肝炎ウイルス感染者がその後適切な検査を受け、適切に治療されているかは十分に検討されていない。むしろ肝炎ウイルス感染者であることが見つかったのに、そのうちの一部しか適切な診断や治療を受けていないという報告がある。

そこで岡崎市で行われた肝炎ウイルスの無料検査（平成20年～23年）の検診陽性者に平成24年にアンケートを送付し、その後の対応について調査した。B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）陽性者のそれぞれ75%、80%が病院・医療機関を受診しており、その多くに慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見されており（HBV19%、HCV52%）、検診陽性者の受診勧奨が重要であることが示された。また肝疾患専門医療機関を受診した人では慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌が発見される頻度がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて高く（HBV36%対4%、HCV67%対36%）、治療介入が行われている頻度も高く（HBV32%

対0%、HCV46%対4%）、肝疾患専門医療機関への受診勧奨の必要性を示すものと思われた。

今年度は昨年アンケートを送付した検診陽性者に再度アンケートを行い、昨年のアンケート調査が受診勧奨としての効果があったかを検討した。また24年の肝炎ウイルス検診陽性者にもアンケートを送付した。今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにし、保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことができるようにした。

### B. 研究方法

平成24年に行ったアンケート調査の再調査は平成20年から23年の検診陽性者を対象とした。HBV149名、HCV129名、HBVおよびHCV1名の計279名である。平成24年の肝炎ウイルス検診陽性者にもアンケートを送付した。HBV36名、HCV7名の計43名である。岡崎市保健所に保管されている検診陽性者のリストをもとにアンケート用紙を送付し、無記名で返信してもらう方法で行った。今回の調査では、

調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように工夫した。

(倫理面の配慮)

検診陽性者の個人情報は岡崎市保健所が管理しており、保健所の外部の研究者は個人情報に接しない方法を工夫した。研究の趣旨を説明する文書をアンケートに同封し同意の得られた陽性者が返信するようにした。このように患者の個人情報の守秘については十分な注意を払った。

### C. 研究結果

肝炎ウイルス検診陽性者に対する2回目のアンケート調査 - HBV

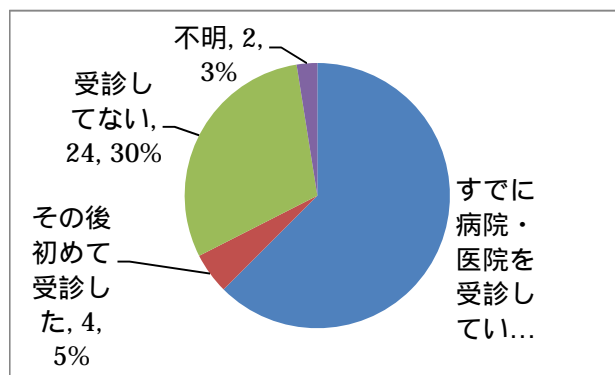
#### アンケート回収率

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診でHBVが陽性であった149人にアンケートを送付し、80人(54%)から回答を得た。内訳は男性40人、女性39人、不明1人であり、平均年齢は $65.6 \pm 11.5$ 歳であった。昨年も回答した人は38人、昨年は回答しなかった人21人、昨年回答したかどうかわからない人21人であった。

#### 病院・医院の受診状況

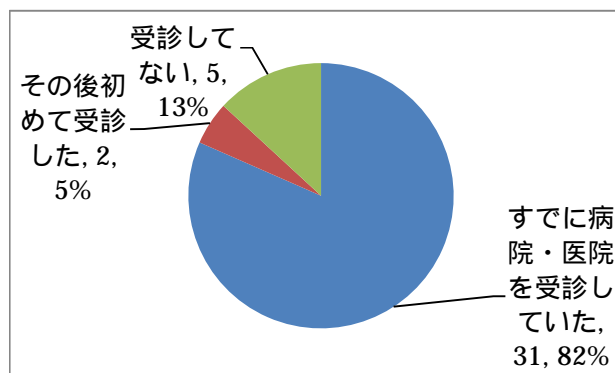
80人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は50人、その後初めて受診した人4人、受診していない人24人、不明2人であった(図 - 1)。

図 - 1. 80人の病院・医院の受診状況



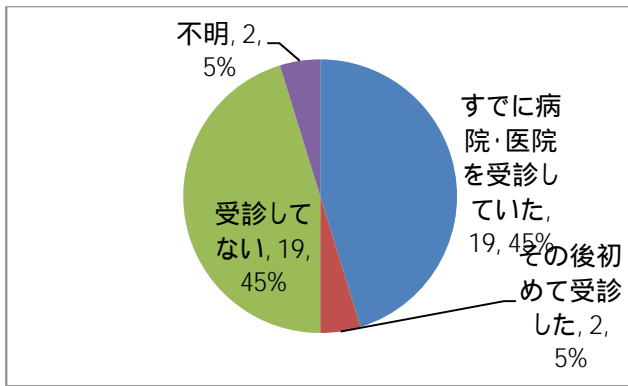
昨年回答した38人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は31人、その後初めて受診した人2人、受診していない人5人であった(図 - 2)。

図 - 2. 昨年回答した38人の病院・医院の受診状況



昨年回答しなかった人21人と昨年回答したかどうかわからない人21人の計42人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は19人、その後初めて受診した人2人、受診していない人19人であった(図 - 3)。

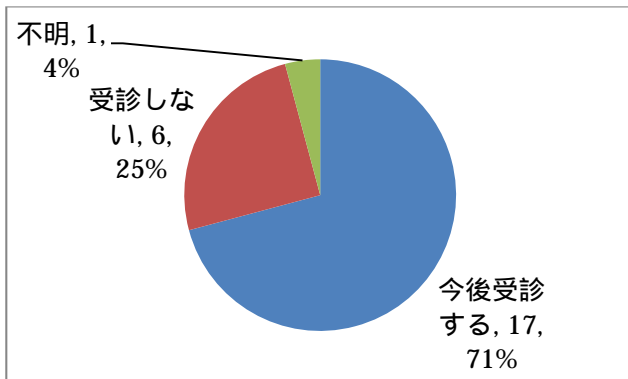
図 - 3. 昨年回答しなかった人21人と昨年回答したかどうかわからない人21人の計42人の病院・医院の受診状況



昨年回答した38人では昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人42人に比べてすでに病院・医院を受診していた人の割合が有意に高かった ( $p = 0.0008$ )。

病院・医院を受診していない24人のうち17人 (71%) が今後受診すると回答した (図 - 4)。

図 - 4 . 今後受診するかどうか。



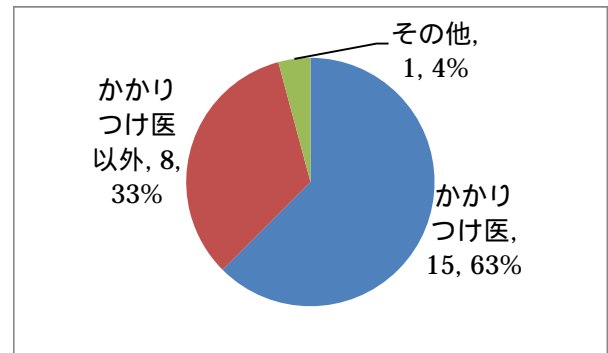
## 受診先

昨年の1回目の調査ですでに病院・医院を受診していたと回答した人については、アンケートを簡略にするため、今回はこれ以降の質問はしなかった。

そのためこれ以降の質問の対象は、昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人とした。

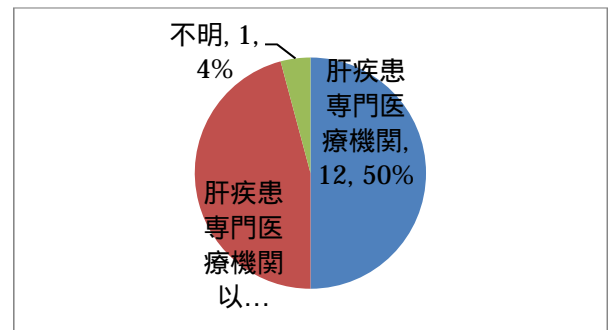
受診先はかかりつけ医が15人 (63%) であった (図 - 5)

図 - 5 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の受診先。



受診先は肝疾患専門医療機関が12人 (50%) であった (図 - 6)。

図 - 6 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の受診先。



担当医師は8人 (33%) が肝臓専門医であった (図 - 7)。

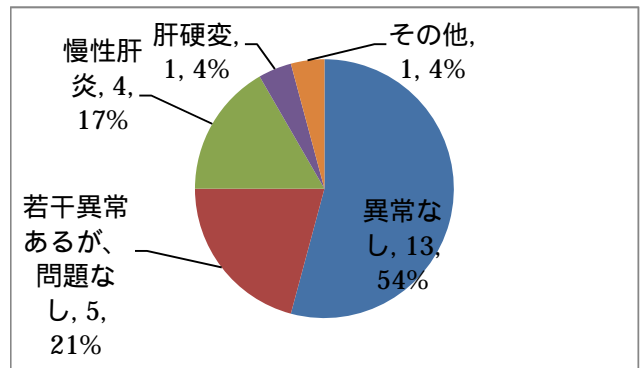
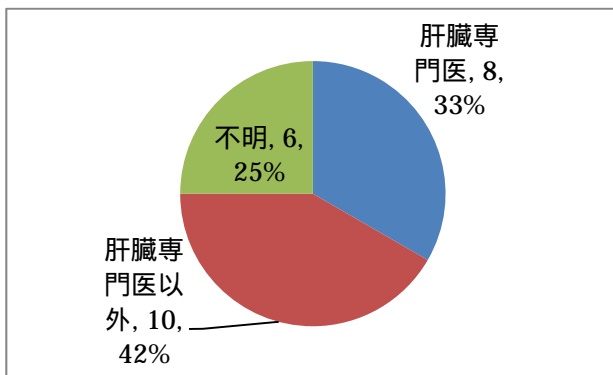


図 - 7 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の受診先の担当医



### 診断

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の診断は慢性肝炎4人（17%）、肝硬変1人（4%）であり、肝癌はなかった(図 - 8)。

図 - 8 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の診断

慢性肝炎と肝硬変の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した12人中1人（8%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した12人中4人（33%）の間で差がなかった(図 - 9、図 - 10)。

図 - 9 . 肝疾患専門医療機関を受診した12人の診断

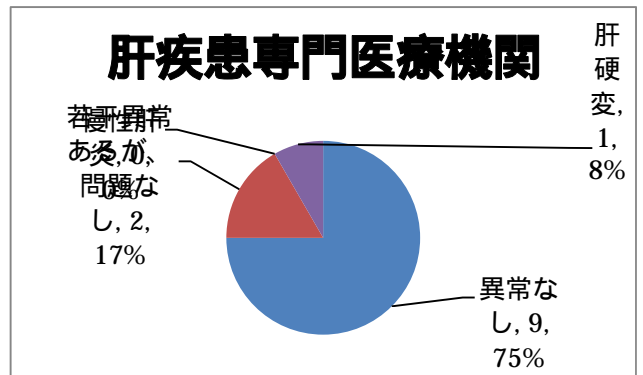
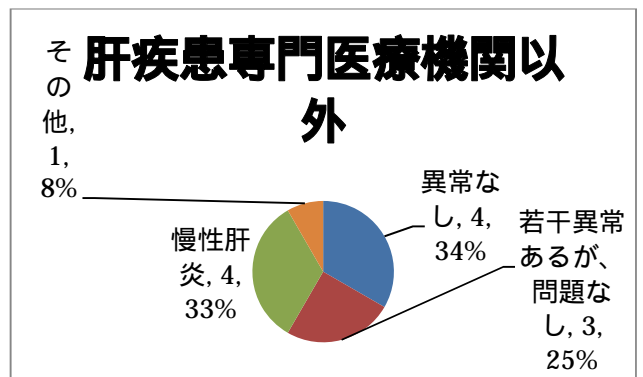


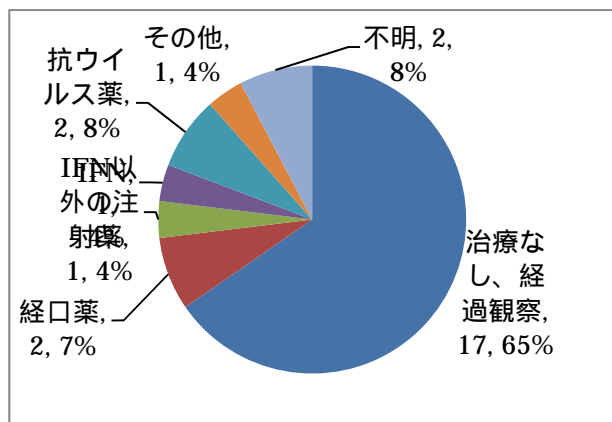
図 - 10 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した12人の診断



### 治療

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうか分からない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の治療はIFN治療1人（4%）、抗ウイルス薬2人（8%）であった（図 - 11）。

図 - 11. 治療内容



IFN治療、抗ウイルス薬の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した12人中1人（8%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した12人中2人（14%）で差がなかった（図 - 12、図 - 13）。

図 - 12. 肝疾患専門医療機関を受診した12人の治療内容

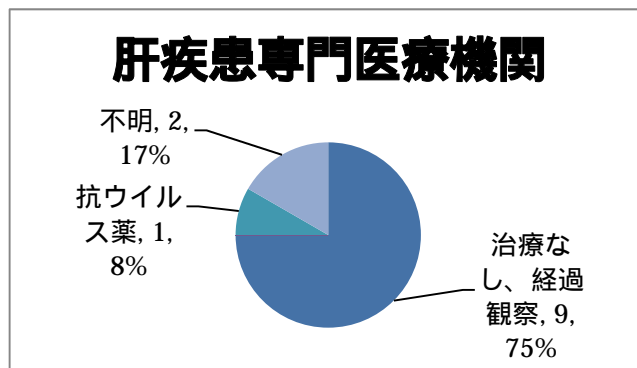
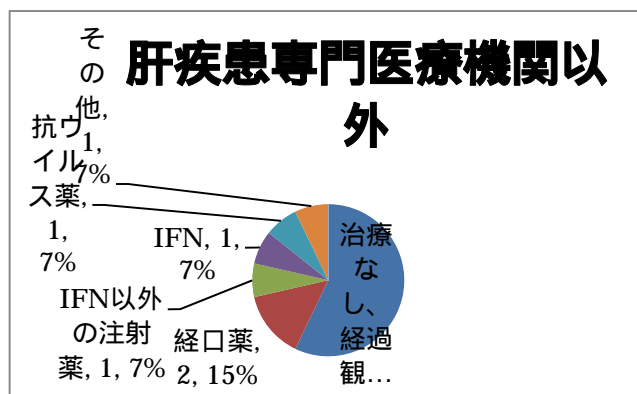
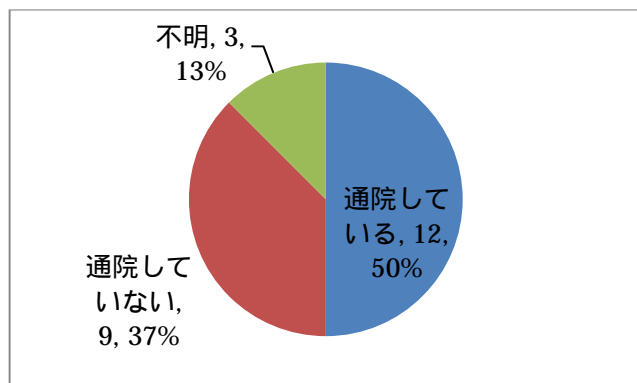


図 - 13. 肝疾患専門医療機関以外を受診した12人の治療内容



24人のうち12人（50%）が現在も通院していた（図 - 14）。

図 - 14. 通院状況

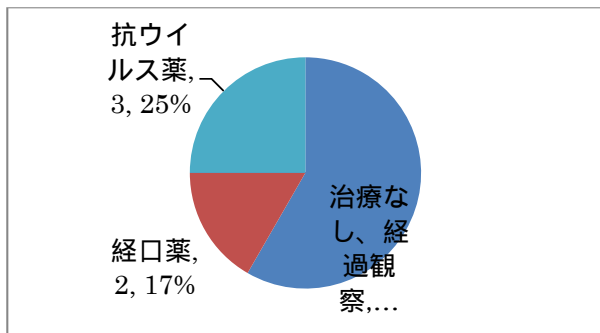


現在通院していない理由は、9人中8人とも「必要がないといわれた」であった。

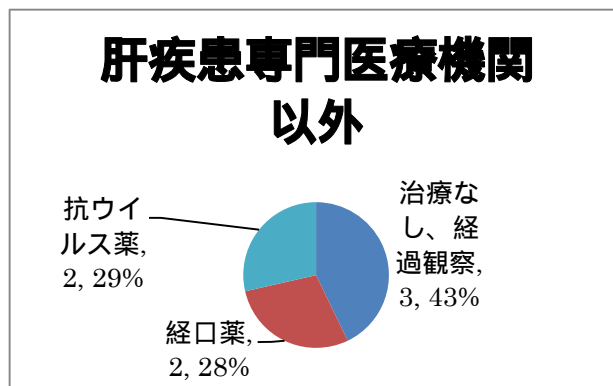
現在通院している12人のうち3人（25%）が抗ウイルス薬を処方されていた（図 - 15）。

図 - 15. 現在通院している12人の治療（複

数回答可)



現在肝疾患専門医療機関に通院している5人中1人(20%)と肝疾患専門医療機関以外の医療機関に通院している7人中2人(29%)が抗ウイルス薬を処方されていた(有意差なし)(図 - 16、 - 17)。



### IFN治療経験

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうか分からない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人のうち2人(17%)にIFN治療経験があった(図 - 18)。IFN治療経験のある人は肝疾患専門病院を受診した人では12人中0人(0%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した人の12人中2人(17%)であり差がなかった(図 - 19、図 - 20)。

図 - 16. 現在肝疾患専門医療機関に通院している5人の治療(複数回答可)

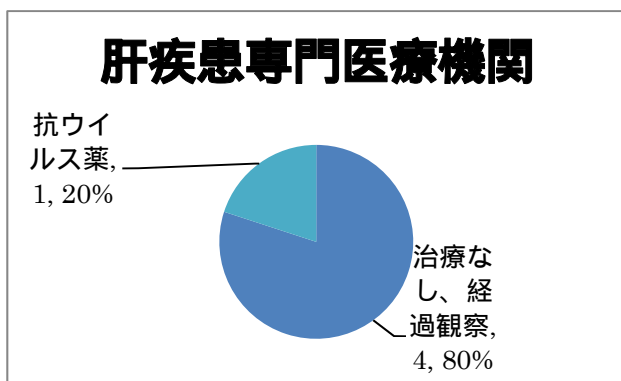


図 - 17. 現在肝疾患専門医療機関医以外に通院している7人の治療(複数回答可)

図 - 18. IFN治療経験

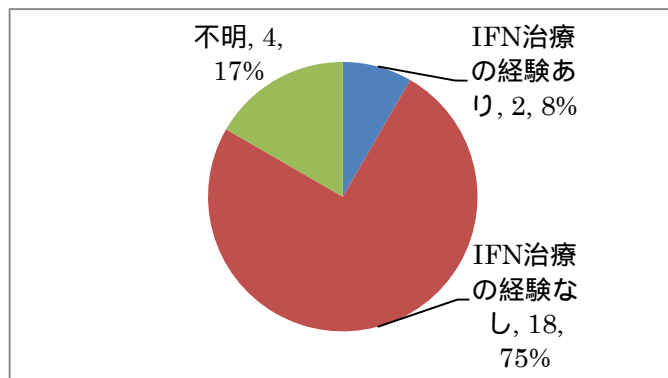


図 - 19. 肝疾患専門医療機関を受診した12人のIFN治療経験

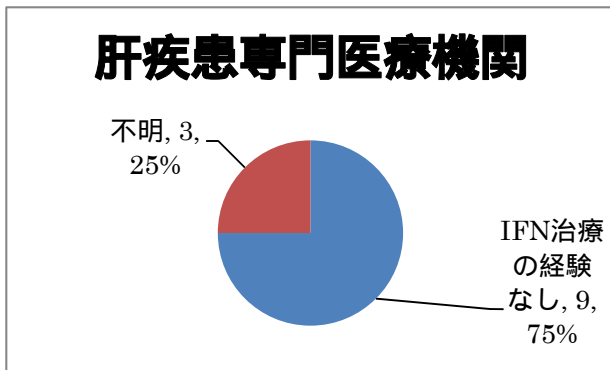
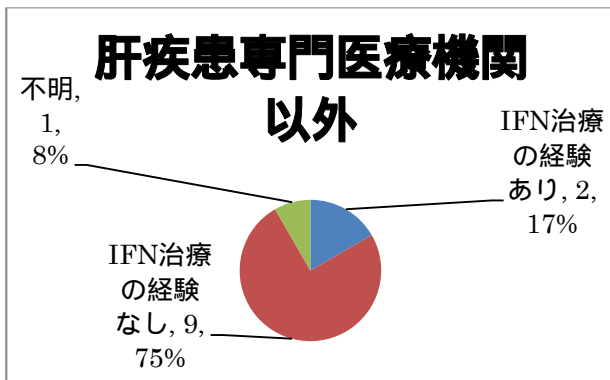


図 - 20 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した12人のIFN治療経験



IFN治療経験のない18人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」11人（58%）、「担当医からIFNの説明がなかった」4人（21%）が多かった(図 - 21)。IFNをしなくてよい理由はほとんどが肝機能正常が10人（91%）であった(図 - 22)。

図 - 21 . IFN治療経験のない16人のIFN治療をしてない理由

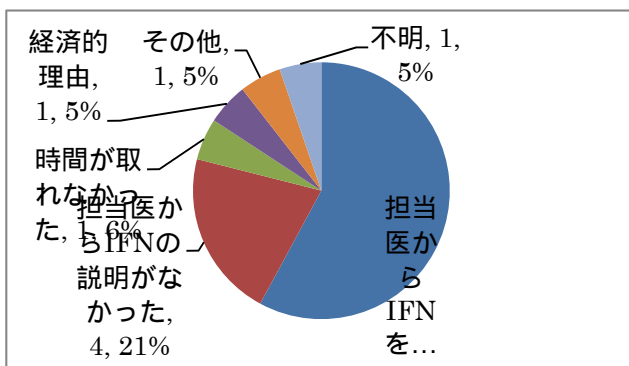
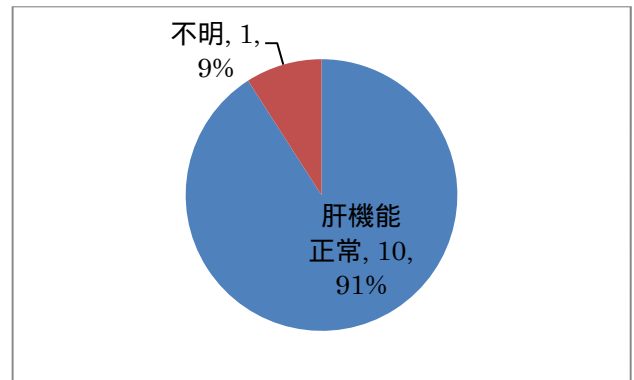
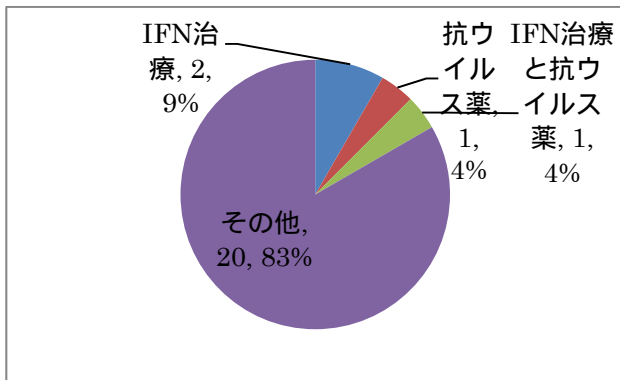


図 - 22 . IFN治療経験のない11人のIFNをしなくてよい理由



昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人のうち、IFN治療のみを2人（9%）、IFN治療と抗ウイルス薬を1人（4%）、抗ウイルス薬のみを1人（4%）が受けていた(図 - 23)。肝疾患専門病院を受診した12人ではIFN治療のみを1人（8%）が受けており、肝疾患専門病院以外を受診した12人ではIFN治療のみを1人（8%）、IFN治療と抗ウイルス薬を1人（8%）、抗ウイルス薬のみを1人（8%）が受けていた。

図 - 23 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の治療のまとめ



#### まとめ

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診でHBVが陽性であった149人にアンケートを送付し、80人（54%）から回答を得た。昨年も回答した人は38人、昨年は回答しなかった人21人、昨年回答したかどうかわからない人21人であった。

62%が昨年すでに病院・医院を受診しており、昨年回答した38人では昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人42人に比べてすでに病院・医院を受診していた人の割合が有意に高かった（82%対45%、 $p = 0.0008$ ）。

昨年回答した人と昨年回答しなかったか昨年回答したかどうかわからない人のうち、昨年病院・医院を受診していなかった人は28人で、そのうち4人（14%）がその後初めて受診していた。

まだ病院・医院を受診していない24人のうち17人（71%）が今後受診すると回答した。

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた19人とその後初めて受診した2人と不明な1人計24人の診断は慢性肝炎4人（17%）、肝硬変1人（4%）であり、肝臓はいなかった。慢性肝炎と肝硬変の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した12人（1人8%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した12人（4人33%）の間で差がなかった。

24人のうち4人（17%）がIFN治療あるいは

抗ウイルス薬による治療を受けていた。

#### 肝炎ウイルス検診陽性者に対する2回目のアンケート調査 - HCV

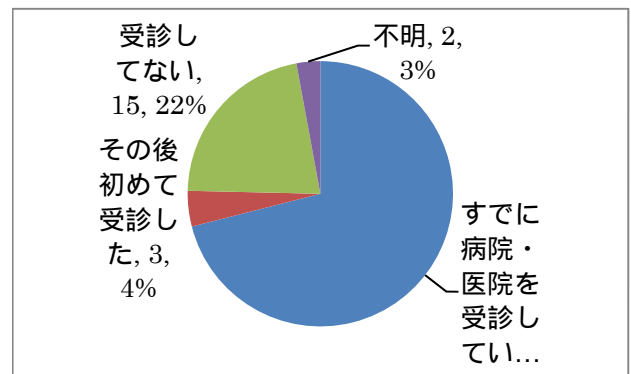
#### アンケート回収率

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診でC型肝炎ウイルスが陽性であった129人にアンケートを送付し、69人（53%）から回答を得た。内訳は男性33人、女性35人、不明1人であり、平均年齢は $69.8 \pm 13.6$ 歳であった。昨年も回答した人は27人、昨年は回答しなかった人14人、昨年回答したかどうかわからない人28人であった。

#### 病院・医院の受診状況

69人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は49人、その後初めて受診した人3人、受診していない人15人、不明2人であった（図 - 1）。

図 - 1. 69人の病院・医院の受診状況

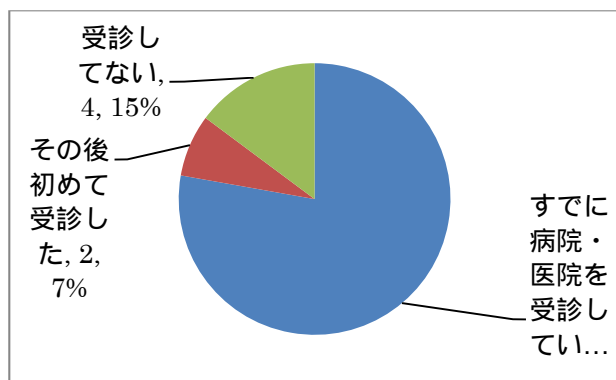


昨年回答した27人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は21人、その後初めて受診



した人2人、受診してない人4人であった(図 - 2)。

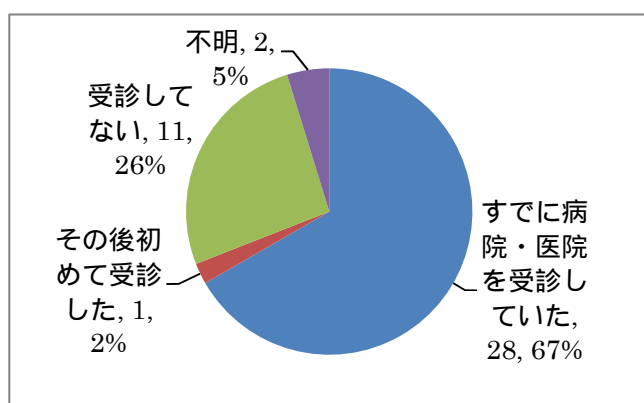
図 - 2. 昨年回答した27人の病院・医院の受診状況



昨年回答しなかった人14人と昨年回答したかどうかわからない人28人の計42人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は28人、その後初めて受診した人1人、受診してない人11人であった(図 - 3)。

昨年回答した人と昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちの、昨年病院・医院を受診してなかった人は18人で、そのうち3人(17%)がその後受診していた。

図 - 3. 昨年回答しなかった人21人と昨年回答したかどうかわからない人21人の計42人の病院・医院の受診状況



昨年回答した27人と昨年回答しなかったか

回答したかどうかわからない人42人の間で、すでに病院・医院を受診していた人の割合に差はなかった。

現在病院・医院を受診してない15人の受診しなかった理由は、「必要がないと思った」7人(46%)、「機会がなかった」4人(27%)が多かった(図 - 4)。

このうち5人(33%)が今後受診すると回答した(図 - 5)。

図 - 4. 受診しなかった理由

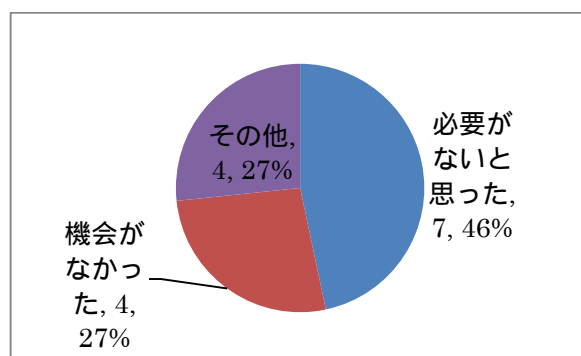
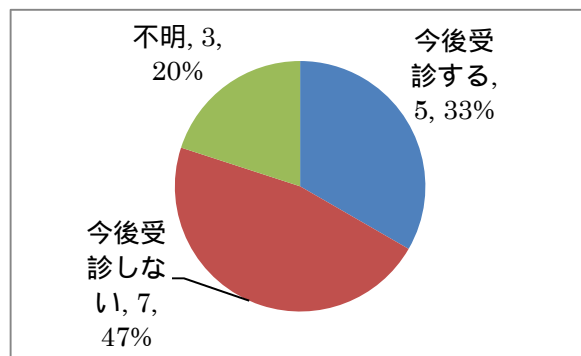


図 - 5. 今後受診するかどうか



### 受診先

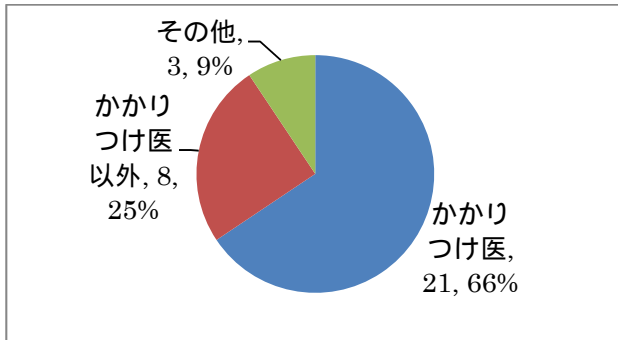
昨年の1回目の調査ですでに病院・医院を受診していたと回答した人については、アンケートを簡略にするため、今回はこれ以降の質問はしなかった。

そのためこれ以降の質問の対象は、昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明

な1人計32人とした。

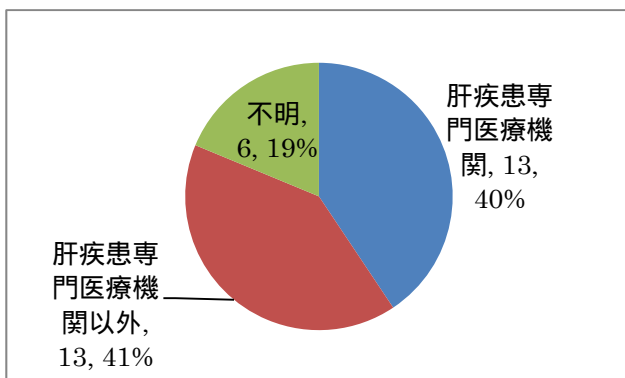
受診先はかかりつけ医が15人（66%）であった（図 - 6）

図 - 6 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の受診先



受診先は肝疾患専門医療機関が13人（40%）であった（図 - 7）。

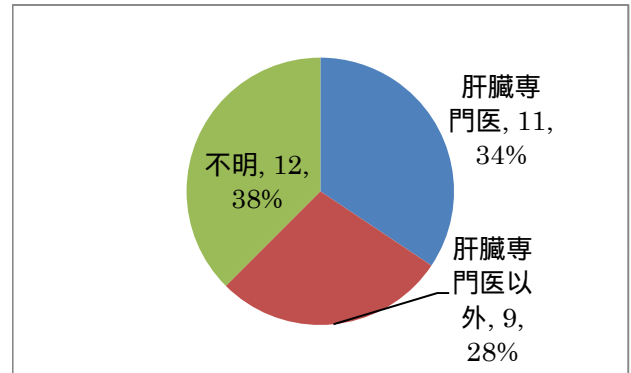
図 - 7 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の受診先



担当医師は11人（34%）が肝臓専門医であ

った（図 - 8）。

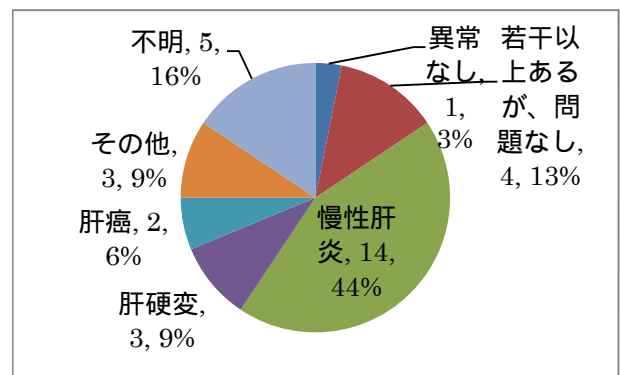
図 - 8 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の受診先の担当医



### 診断

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の診断は慢性肝炎14人（44%）、肝硬変3人（9%）、肝癌2人（6%）であった（図 - 9）。

図 - 9 . 昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の診断



慢性肝炎と肝硬変と肝癌の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した13人中9人（69%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した13人中9人（69%）の間で差がなかった（図 - 10、図 - 11）。

図 - 10 . 肝疾患専門医療機関を受診した13人の診断

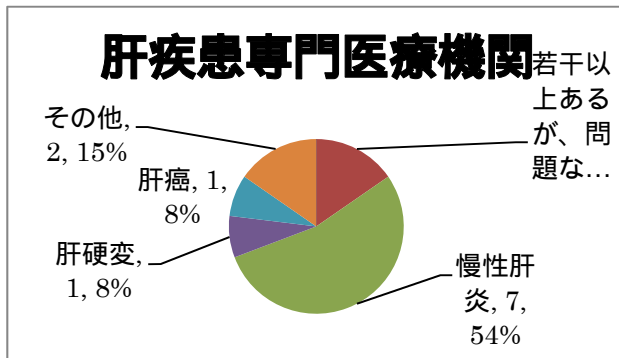
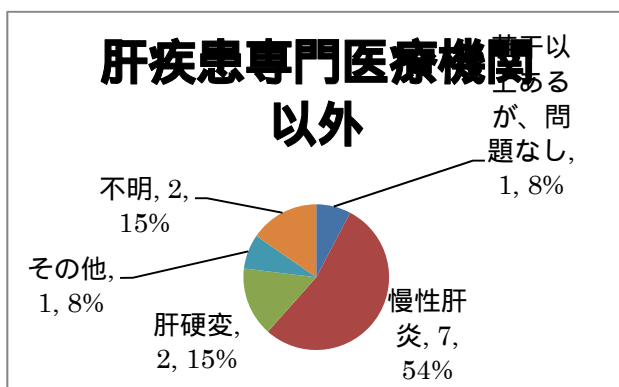


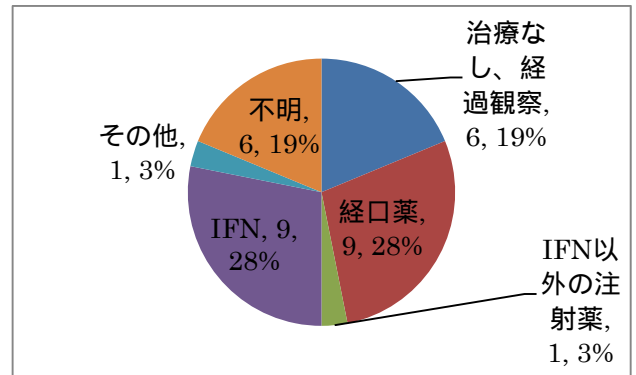
図 - 11 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した13人の診断



### 治療

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の治療はIFN9人（28%）であった（図 - 12）。

図 - 12 . 治療内容



IFN治療の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した13人中8人（62%）が肝疾患専門医療機関以外を受診した13人中1人（8%）より有意に高かった（ $p = 0.0112$ ）（図 - 13、図 - 14）。

図 - 13 . 肝疾患専門医療機関を受診した13人の治療内容

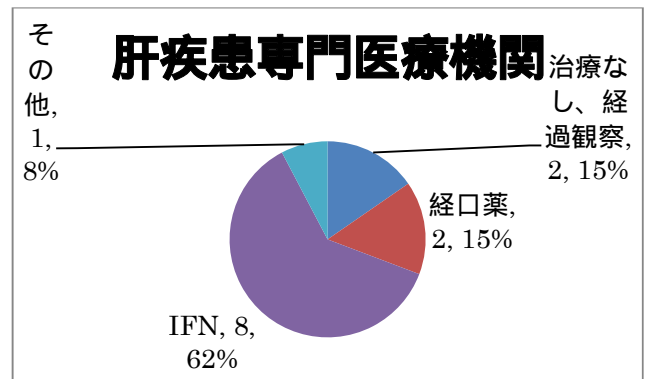
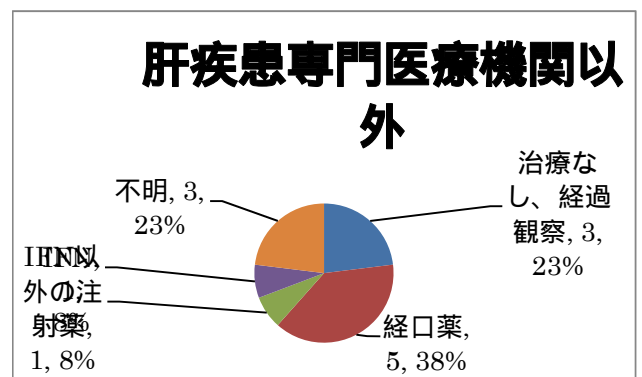
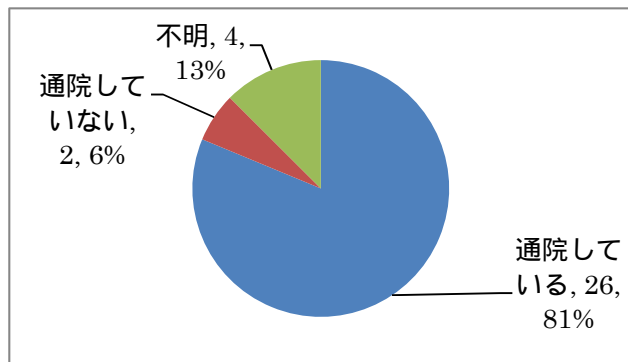


図 - 14 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した13人の治療内容



32人のうち26人（81%）が現在も通院していた（図 - 15）。

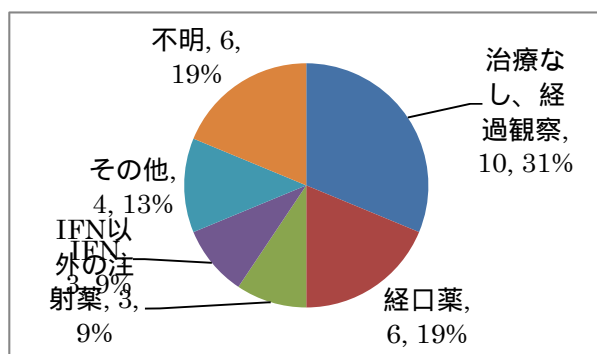
図 - 15 . 通院状況



現在通院していない理由は、2人とも「自分から通院をやめた」であった。

現在通院している26人のうち3人（9%）がインターフェロン治療をしていた（図 - 16）。

図 - 16 . 現在通院している26人の治療（複数回答可）



現在肝疾患専門医療機関に通院している13人のうち3人(23%)がインターフェロン治療をしていたが、肝疾患専門医療機関以外の医療機関に通院している11人のなかにインターフェロン治療をしている人はいなかった（有意差なし）（図 - 17、図 - 18）。

図 - 17 . 現在肝疾患専門医療機関に通院している13人の治療（複数回答可）

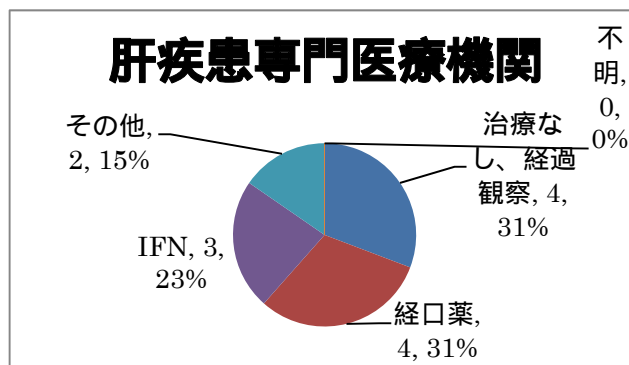
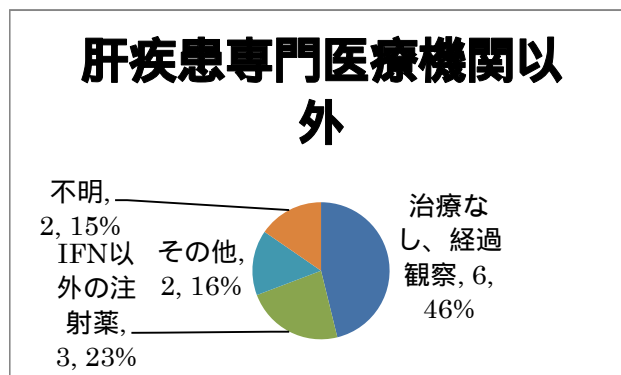


図 - 18 . 現在肝疾患専門医療機関医以外に通院している13人の治療（複数回答可）



### IFN治療経験

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人のうち11人（34%）にIFN治療経験があった（図 - 19）。IFN治療経験のある人は肝疾患専門病院に通院している人では13人中8人（61%）と肝疾患専門医療機関に通院している人の13人中2人（16%）と比べて有意に多かった（ $p = 0.0414$ ）（図 - 20、図 - 21）。

なくてよい理由は高齢5人（41%）、肝機能正常が3人（25%）、合併症がある2人（17%）が多かった（図 - 23）。

図 - 19 . IFN治療経験

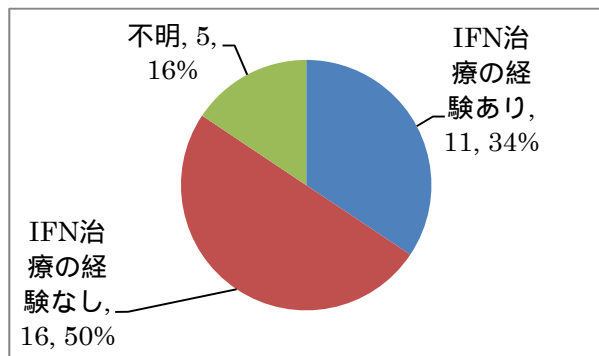


図 - 20 . 肝疾患専門医療機関に通院している人のIFN治療経験

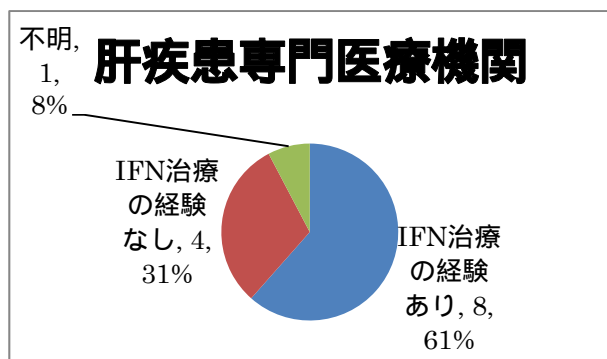
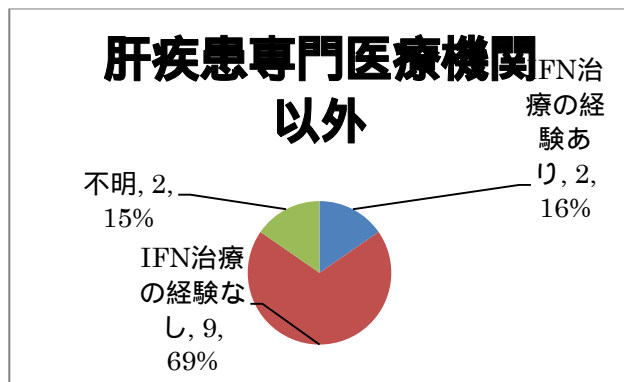


図 - 21 . 肝疾患専門医療機関以外に通院している人のIFN治療経験



IFN治療経験のない16人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」7人（33%）、「副作用が心配」6人（29%）が多かった（図 - 22）。IFNをし

図 - 22 . IFN治療経験のない16人のIFN治療をしてない理由

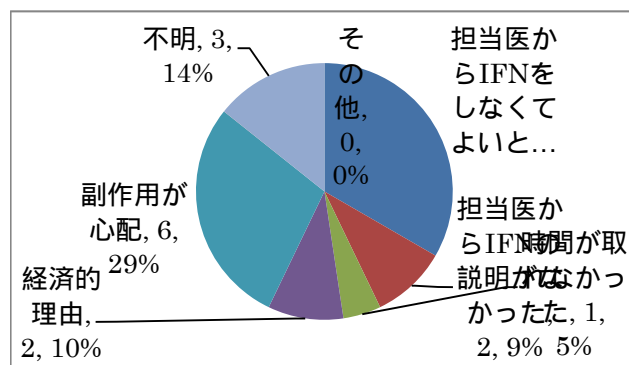
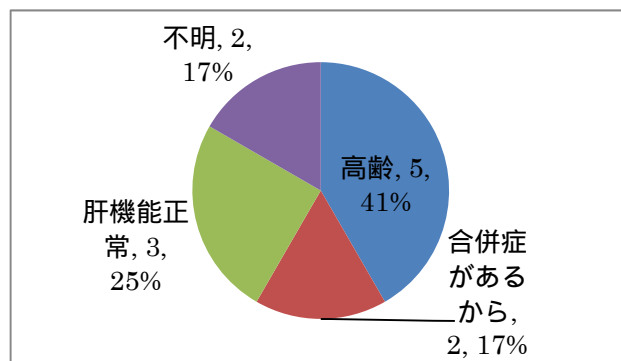


図 - 23 . IFN治療経験のない16人のIFNをしなくてよい理由



まとめ

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診でC型肝炎ウイルスが陽性であった129人にアンケートを送付し、69人（53%）から回答を得た。昨年も回答した人は27人、昨年は回答しなかった人14人、昨年回答したかどうかわからない人28人であった。

71%がすでに病院・医院を受診しており、昨年回答した27人と昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人42人の間で差がなかった（78%対67%）。

昨年回答した人と昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちの、昨年病院・医院を受診してなかった人は18人で、そのうち3人（17%）がその後受診していた。

現在病院・医院を受診していない15人のうち5人(33%)が今後受診すると回答した。

昨年回答した人のうちその後初めて受診した2人、昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人のうちすでに病院・医院を受診していた28人とその後初めて受診した1人と不明な1人計32人の診断は慢性肝炎14人(44%)、肝硬変3人(9%)、肝癌2人(6%)であり、肝疾患専門医療機関を受診した13人中9人(69%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した13人中9人(69%)の間で差がなかった。

IFN治療の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した13人では8人(62%)であり、肝疾患専門医療機関以外を受診した13人の1人(8%)より有意に多かった( $p = 0.0112$ )。

32人のうち11人(34%)にIFN治療経験があった。IFN治療経験のある人は肝疾患専門病院に通院している人では13人中8人(61%)と肝疾患専門医療機関に通院している人の13人中2人(16%)と比べて有意に多かった( $p = 0.0414$ )

平成24年肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査 - HBV

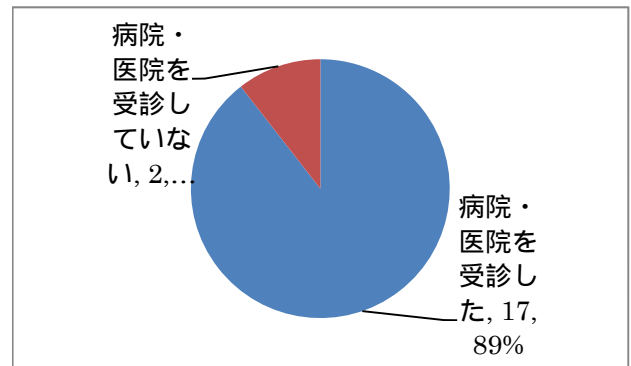
### アンケート回収率

平成24年度のB型肝炎ウイルスが陽性であった36人にアンケートを送付し、19人(53%)から回答を得た。内訳は男性4人、女性15人であり、平均年齢は $59.2 \pm 12.2$ 歳であった。

### 病院・医院の受診状況

回答した19人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は17人(89%)であった(図-1)。

図 - 1. 回答した19人の病院・医院の受診状況

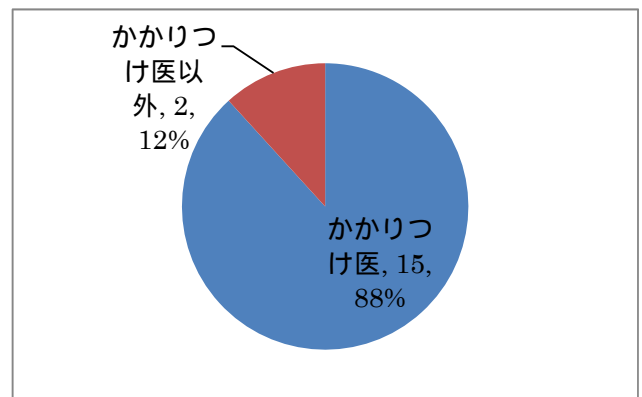


### 受診先

病院・医院を受診していた17人について、さらに調査した。

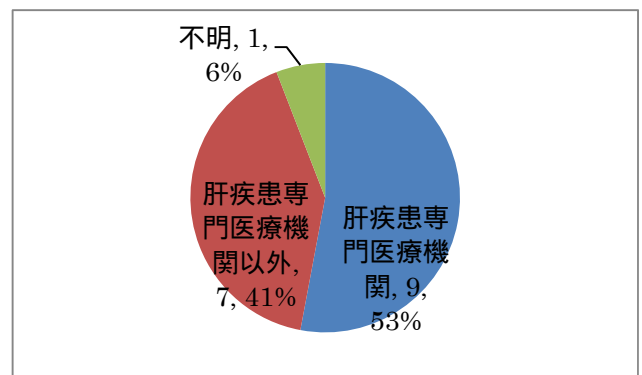
受診先はかかりつけ医が15人(88%)であった(図-2)

図 - 2. 病院・医院を受診した17人の受診先



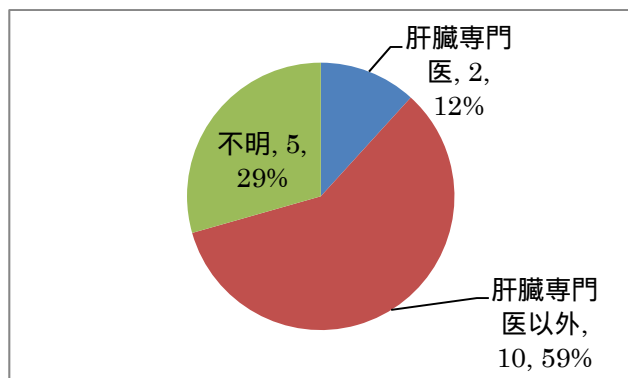
受診先は肝疾患専門医療機関が9人(53%)であった(図-3)。

図 - 3. 受診先が肝疾患専門医療機関かどうか



担当医師は2人（12%）が肝臓専門医以外であった(図 - 4)。

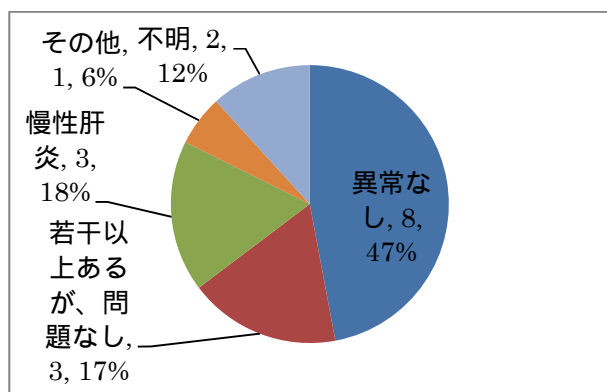
図 - 4 . 受診先の担当医が肝臓専門医かどうか



**診断**

診断は慢性肝炎3人（18%）であり、肝硬変、肝癌はなかった(図 - 5)。

図 - 5 . 17人の診断



慢性肝炎の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した9人中3人（33%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した7人中0人（0%）の間で差がなかった(図 - 6、図 - 7)。

図 - 6 . 肝疾患専門医療機関を受診した9人

の診断

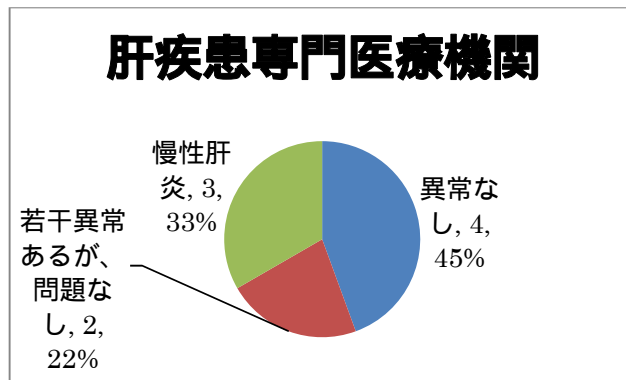
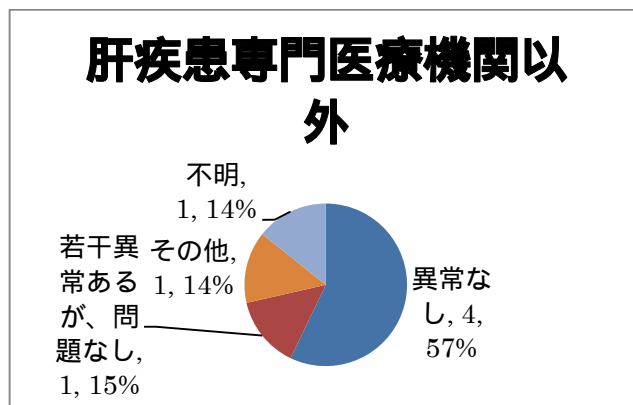


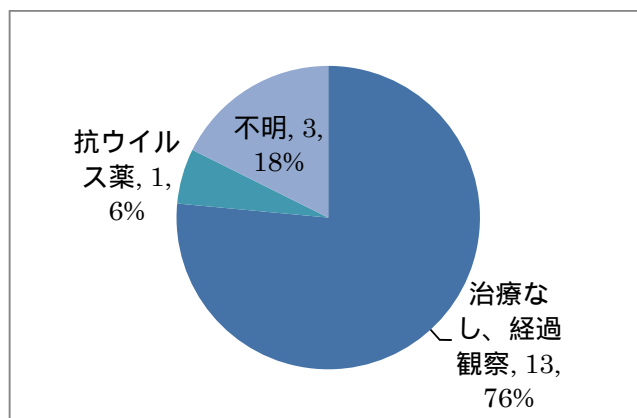
図 - 7 . 肝疾患専門医療機関以外を受診した7人の診断



**治療**

17人の治療は抗ウイルス薬1人（6%）であった(図 - 8)。

図 - 8.17人の治療内容



抗ウイルス薬治療をしている人の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した9人中1人（11%）と肝疾患専門医療機関以外を受診した7人中0人（0%）で差がなかった(図 - 9、

図 - 10)。

図 - 9. 肝疾患専門医療機関を受診した9人の治療内容

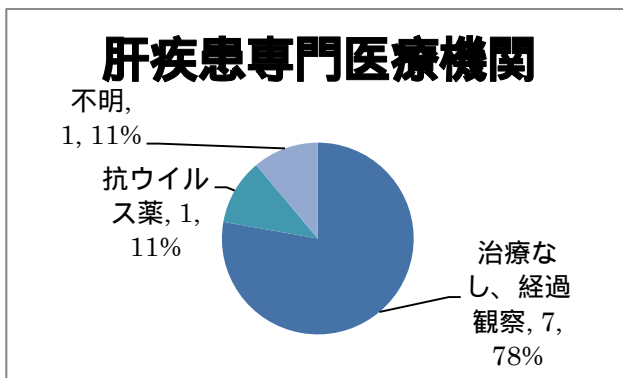
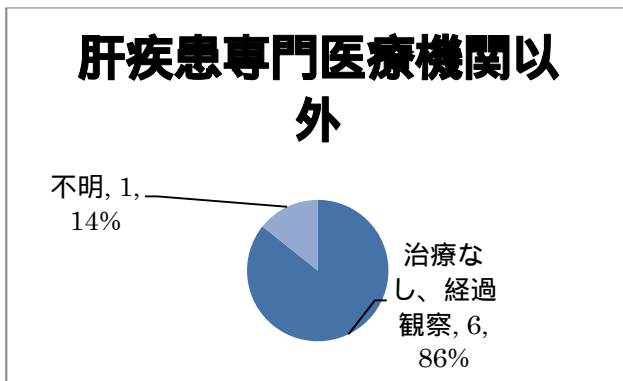
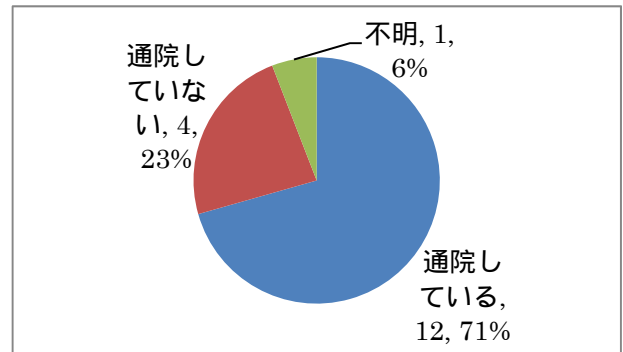


図 - 10. 肝疾患専門医療機関以外を受診した7人の治療内容



17人のうち12人(71%)が現在も通院していた(図 - 11)。現在通院していない理由は、4人全員が「必要がないといわれた」であった。

図 - 11. 通院状況



現在通院している人の頻度は肝疾患専門医療機関を受診した9人中8人(89%)であり、肝疾患専門医療機関以外を受診した7人中3人(43%)であり、有意な差はなかった(図 - 12、図 - 13)。

図 - 12. 肝疾患専門医療機関を受診した9人の通院状況

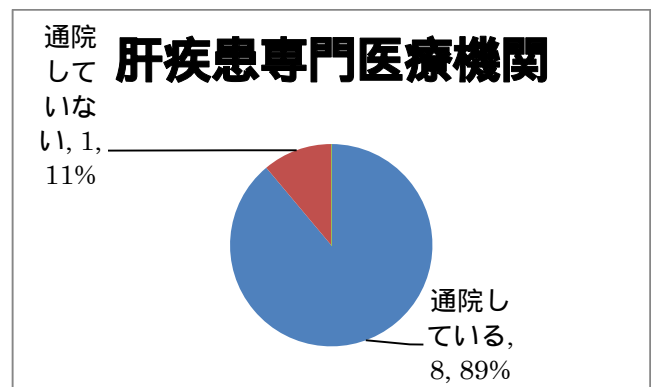
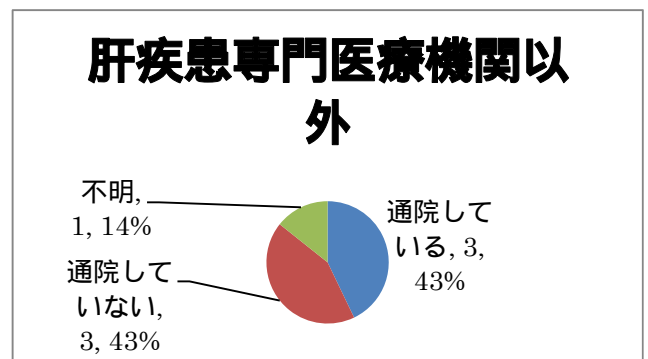


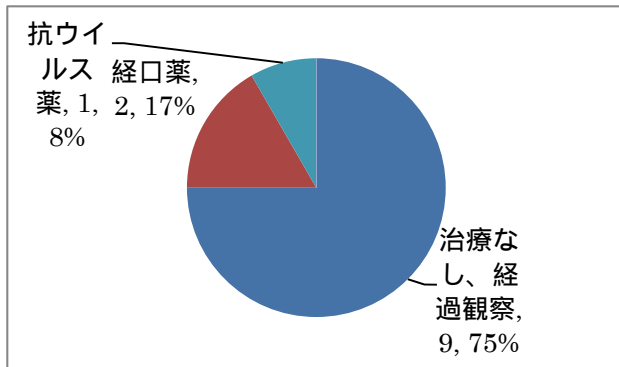
図 - 13. 肝疾患専門医療機関以外を受診した7人の通院状況



現在通院している12人のうち1人(8%)が抗ウイルス薬を処方されていた(図 - 14)。



図 - 14. 現在通院している12人の治療（複数回答可）

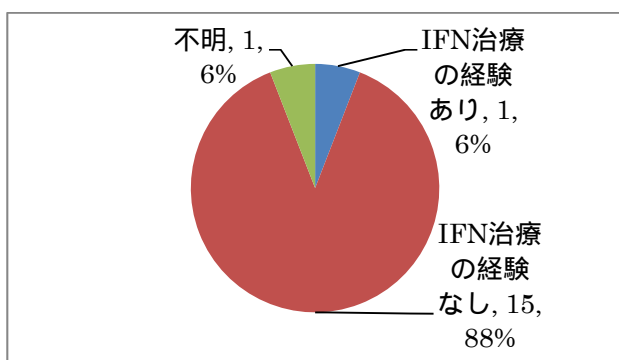


抗ウイルス薬治療をしている人は肝疾患専門医療機関を受診した8人中1人(13%)と肝疾患専門医療機関以外の医療機関を受診した7人中0人(0%)であった(有意差なし)。

### IFN治療経験

17人のうち1人(6%)にIFN治療経験があり、現在抗ウイルス薬治療を受けている人と同一人であった(図15)。IFN治療経験のある人は、肝疾患専門病院を受診した人では9人中1人(11%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した人7人中0人(0%)であり差がなかった。

図15. 17人のIFN治療経験



IFN治療経験のない15人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」5人(38%)、「担当医からIFNの説明がなかった」8人(62%)が多かった(図

- 16)。IFN治療をしてない理由は肝疾患専門病院を受診した人では「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」8人中4人(50%)、「担当医からIFNの説明がなかった」2人(25%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した人では「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」7人中1人(14%)、「担当医からIFNの説明がなかった」6人(86%)であった。

「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」5人のIFNをしなくて良い理由は3人(60%)が肝機能正常であった(図 - 17)。

図 - 16. IFN治療経験のない15人のIFN治療をしてない理由

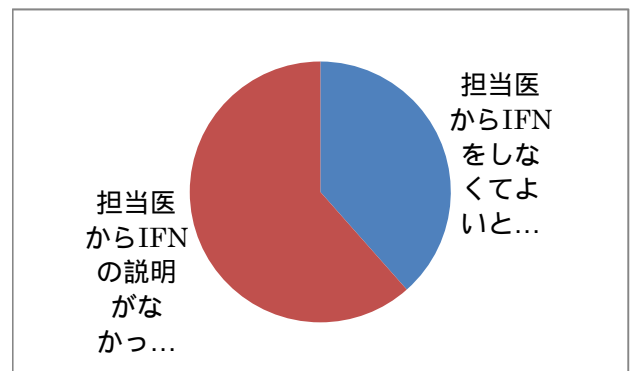
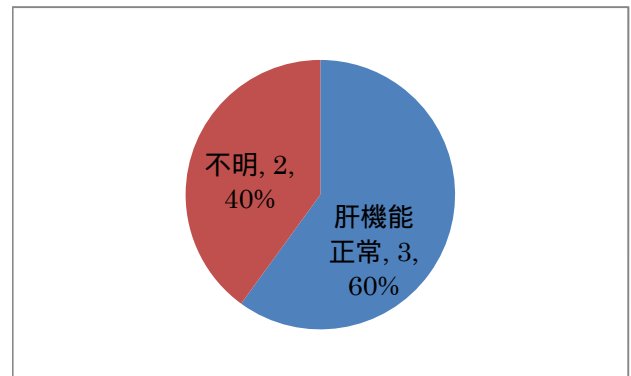


図 - 17. IFN治療経験のない15人のIFNをしなくてよい理由



### まとめ

平成24年度の肝炎ウイルス検診で陽性であった36人にアンケートを送付し、19人(53%)から回答を得た。

19人のうち、すでに病院・医院を受診していた人は17人（89％）であった。

診断は慢性肝炎3人（18％）であり、肝硬変、肝臓はなかった。

治療は抗ウイルス薬1人（6％）であった。

現在通院している人の頻度は17人中12人（71％）であり、肝疾患専門医療機関を受診した9人中8人（89％）、肝疾患専門医療機関以外を受診した7人中3人（43％）であった

17人のうち1人（6％）にIFN治療経験があり、現在抗ウイルス薬治療を受けている人であった。

平成24年肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査 - HCV

### アンケート回収率

平成24年度のC型肝炎ウイルスが陽性であった7人にアンケートを送付し、7人全員（100％）から回答を得た。内訳は男性1人、女性6人であり、平均年齢は75.3 ± 13.1歳であった。

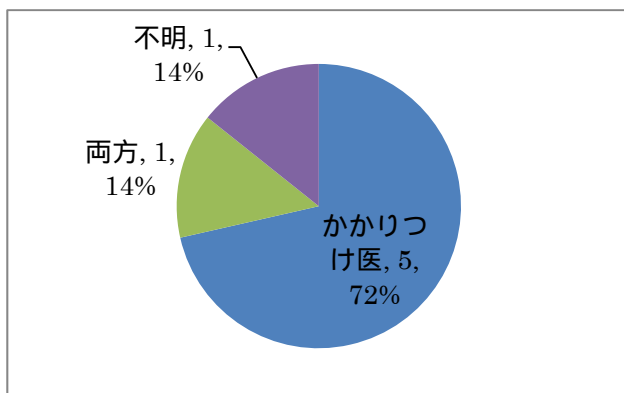
### 病院・医院の受診状況

回答した7人全員がすでに病院・医院を受診していた。

### 受診先

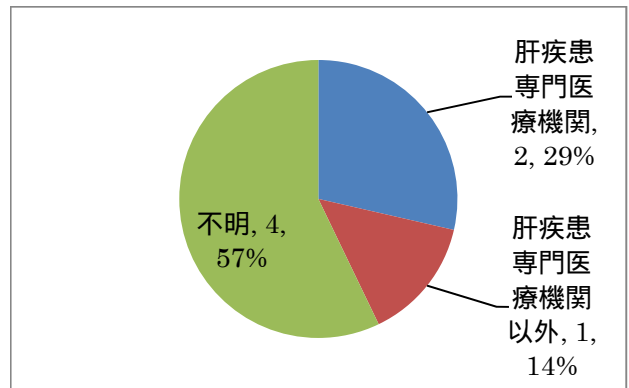
受診先はかかりつけ医が5人（72％）であった（図 - 1）

図 - 1 . 受診先



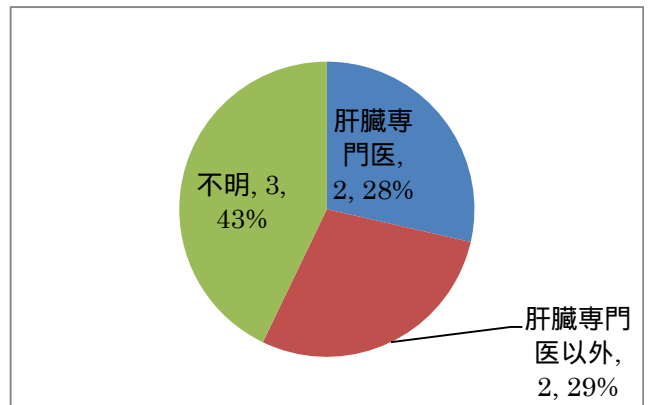
受診先は肝疾患専門医療機関が2人（29％）であった（図 - 2）。

図 - 2 . 受診先が肝疾患専門医療機関かどうか



担当医師は2人（28％）が肝臓専門医であった（図 - 3）。

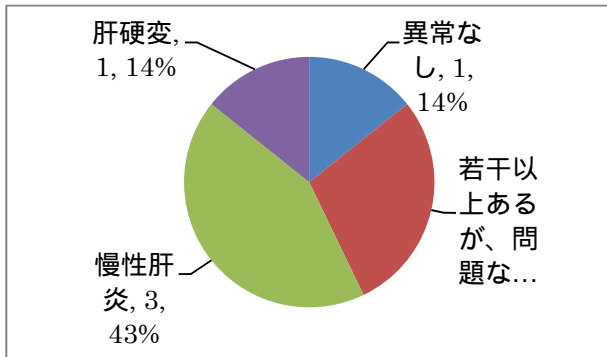
図 - 3 . 受診先の担当医が肝臓専門医かどうか



### 診断

診断は慢性肝炎3人（43％）、肝硬変1人（14％）であった（図 - 4）。

図 - 4 . 診断

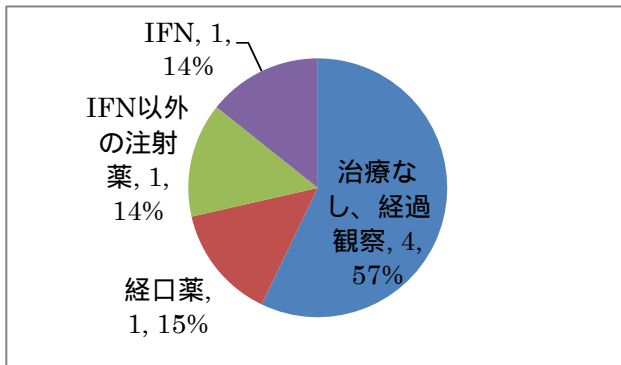


慢性肝炎と肝硬変の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人では1人（50%）、肝疾患専門医療機関以外を受診した1人では1人（100%）であった。

### 治療

治療はIFN1人（14%）であった(図 - 5)。

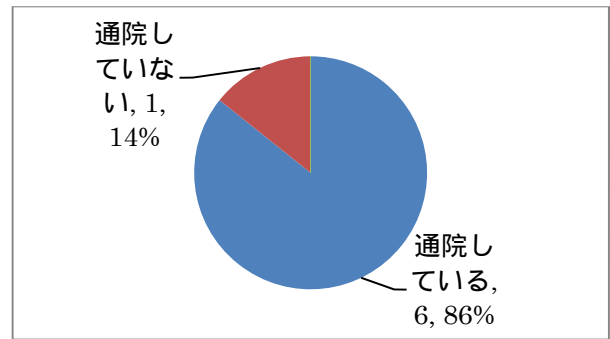
図 - 5. 治療内容



IFN治療の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人(0人0%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した1人(0人0%)で差がなかった。

7人のうち6人（86%）が現在も通院していた(図 - 6)。

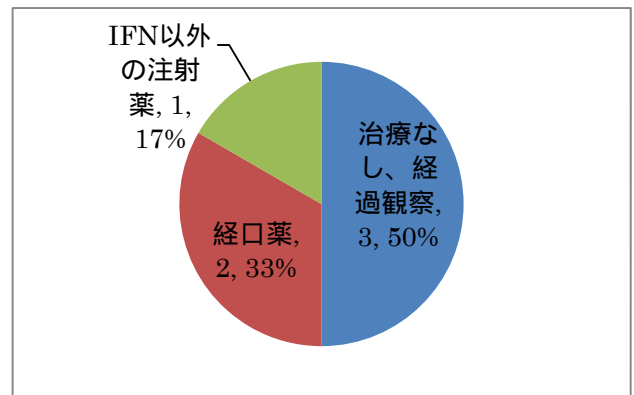
図 - 6. 通院状況



現在通院していない1人の理由は、「必要ないと言われた」であった。

現在通院している6人のうちインターフェロン治療をしている人はいなかった(図 - 7)。

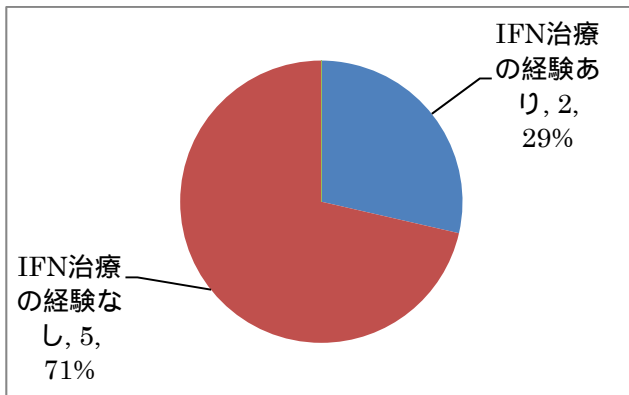
図 - 7. 現在通院している6人の治療（複数回答可）



### IFN治療経験

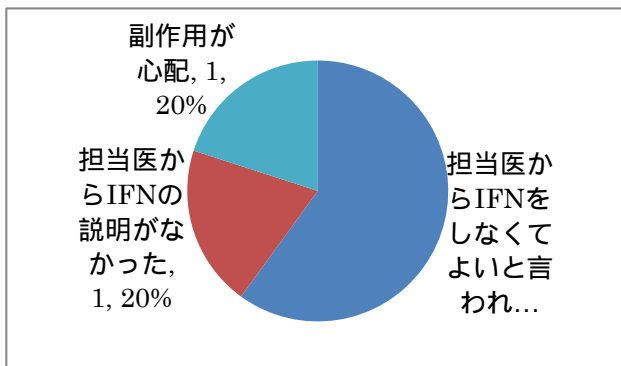
7人のうち2人（29%）にIFN治療経験があった(図 - 8)。IFN治療経験のある人の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人(0人0%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した1人(0人0%)であった。

図 - 8. IFN治療経験



IFN治療経験のない15人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」3人（60%）が多かった(図 - 9)。IFNをしなくてよい理由は高齢2人（67%）、肝機能正常が1人（33%）であった。

図 - 9. IFN治療経験のない16人のIFN治療をしてない理由



#### まとめ

平成24年度の肝炎ウイルス検診でHCVが陽性であった7人にアンケートを送付し、7人全員から回答を得た。

診断は慢性肝炎3人（43%）、肝硬変1人（14%）で肝臓はでいなかった。

7人のうち2人（29%）にIFN治療経験があった。IFN治療経験のない5人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」3人（60%）が多く、IFNをしなくてよい理由は高齢2人（67%）、肝機能正常が1人（33%）であった

#### D. 考察

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の2回目のアンケート調査では、1回目の調査時点ですでに病院・医院を受診していた人はHBV62%、HCV71%であり、多くの検診陽性者が病院・医院を受診していたことが分かった。しかしHBV陽性者では昨年回答した人に比べて昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人は病院・医院を受診していた人の割合が有意に低かった（82%対45%、 $p = 0.0008$ ）。このことからアンケートに回答していない人では受診率が低い可能性があると危惧される。

1回目の調査時点で病院・医院を受診していなかった人のうち、その後受診した人はHBV14%、HCV17%であった。まだ受診していない人で今後受診すると答えた人はHBV71%、HCV33%であった。これよりアンケート調査自体が、受診勧奨の役目を果たす可能性が示唆される。

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の2回目のアンケート調査では慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度はHBV21%、HCV31%であった。平成24年の検診陽性者の調査では慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度はHBV18%、HCV57%であった。この結果は検診で発見される肝炎ウイルス陽性者の中に、治療を必要としている人が多く含まれていることを示しており、検診陽性者に受診勧奨することの重要性を示している。

HCV陽性者のうちIFN治療経験のある人の割合は、肝疾患専門医療機関を受診した人（61%）がそれ以外の医療機関を受診した人（16%）に比べて有意に高かった（ $p = 0.0414$ ）。このことは肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨の際には、肝疾患専門医療機関を勧めるべきであることを示している。

今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。

個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように工夫した。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように工夫し、個人情報を保護しつつ情報収集することができた。

## E. 結論

平成 20 年度から 23 年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の 2 回目のアンケート調査の結果からアンケート調査自体が、受診勧奨の役目を果たす可能性が示された。

慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度は HBV18-21%、HCV31-57%であり、検診で発見される肝炎ウイルス陽性者の中に、治療を必要としている人が多く含まれていることを示しており、検診陽性者に受診勧奨することの重要性を示している。

HCV 陽性者のうち IFN 治療経験のある人の割合は、肝疾患専門医療機関を受診した人がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて有意に高く、肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨の際には、肝疾患専門医療機関を勧めるべきであることを示している。

調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。

個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることができないように

工夫し、個人情報を保護しつつ情報収集することができた。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1 Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? Journal of gastroenterology 2013; **48**(8): 996-997

2 Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology 2013; **43**(2): 182-184

3 Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K., Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology 2013; **43**(6): 580-588

### 2. 学会発表

1 . K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y.

Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in

PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.

2. N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y.

Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.

3. T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T.

Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka, Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.

4. 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太郎：肝脂肪化とPNPLA3遺伝子多型の関係 C型慢性肝炎における検討．第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

5. 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎

に対する3剤併用療法の使用経験．第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

6. 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験．第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

7. 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH診断における肝硬度測定の有用性 ARFIによる検討．第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

8. 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化 ARFIによる検討 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

9. 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の発癌についての検討．第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

10. 兒玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：BおよびC型肝炎ウイルス

検診陽性者に対するアンケート調査.第40回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜2013.12.6

11. 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：  
NAFLDにおけるPNPLA3のSNPとARFIによるVs値との関係.第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐阜2013.12.6

12. 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験．第99回日本消化

器病学会総会 ポスターセッション 鹿児島  
2013.3.21-23

13. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型肝炎治療困難例に対する瀉血、IFN療法、脾摘/PSE後のPEG-IFN療法の検討．第99回日本消化器病学会総会 ワークショップ 鹿児島 2013.3.21-23

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

## 豊橋市保健所における肝炎ウイルス健診の現状報告

～昨年度新たに発見された陽性者の受診行動と昨年度アンケートの受診勧奨への効果～

研究分担者 石上 雅敏 名古屋大学医学部消化器内科 講師

**研究要旨：**本年度は主に前年度豊橋市保健所の協力にて行った肝炎ウイルス健診陽性者に対するアンケート調査がその後の陽性者の受診勧奨となったかを主眼に再度アンケート調査を行い、検討を行った。昨年度アンケート調査を行った陽性者53名中今年度アンケートの回収率は41.5%、新規陽性者における回収率は25%、特に男性、および50歳未満の女性の回収率が25%程度と低率であった。回答された方の多く(72.7%)が昨年度アンケート回答時にはすでに病院受診していた、と回答しており、特に昨年度もアンケートに答えた、とされた陽性者にその傾向は顕著であった(88.9%)。「未受診」と答えた7名中4名は「今後も受診の予定なし」という回答をしていた。肝臓専門医を受診したケースでは44.4%が治療につながられたのに対し、非専門医では2例とも治療導入されていなかった。中に1例、昨年度のアンケートをきっかけに病院受診、肝硬変と診断され適切な医療に結び付けることができたケースも見られた。

今回の検討ではアンケート調査による一定の効果は認めたものの限定的であり、(1)特に若年層、および男性に対する肝炎ウイルス陽性という事実の重要性に対する意識向上、(2)特に若年層に対する職域、地域保健師等との連携による個別指導、(3)肝臓専門医に「一度は受診」の意識付け、等に対する方策が必要であると考えられた。

### A．研究目的

慢性ウイルス性肝炎においては最近の治療の急速な進歩により多くの患者が良好なコントロールが得られるようになった一方で、B型、C型肝炎ともに我が国で推定されているウイルス陽性者に 比して実際に治療を受けている患者が少なく、今後の肝炎対策推進において大きな問題と考えられる。

現在国の施策として、健康増進事業による節目健診と、特定感染症事業による保健所等における高リスク行動群に対する肝炎ウイルス検査が行われている。

昨年度我々はこれらの健診陽性者に対するアンケートによる追跡調査を行ったが、今回、これらのアンケートが陽性者の受診勧奨に寄与したかを明らかにするため、豊橋市保健所の 協力のもと、昨年度アンケート送付者に対する再調査と、昨年度新たに発見された陽

性者の健診後の受診行動につき検討を行った。

### B．研究方法

昨年度アンケートを送付した平成19-23年度肝炎ウイルス検査陽性者59名のうち、死亡3名、他市町村への転出3名を除いた53名に対し、アンケート受領後の受診行動についての意識調査を行った。

平成24年度に新たに肝炎ウイルス検査陽性と判明した8名に対し昨年度と同様のアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

送付する陽性者の個人情報については豊橋市保健所により厳重に管理されている。アンケートについては無記名とし、解析に用いるデータとして個人名が特定できないよう配慮した。アンケートの返送をもって本研究への同意とみなした。



## C . 研究結果

新規症例では2/8(25%)の回収率、再調査症例では22/53(41.5%)の回収率であった。回収率が低率であった原因として性差を検討すると男性で7/25(28%)、女性で17/36(47.2%)であったが、女性をさらに年齢別に分けると50歳未満では3/12(25.0%)、50歳以上では13/19(68.4%)の回収率であった。

新規症例はともに40代、男性、女性1名ずつ、女性例では「受診するよう勧められなかったので受診の予定なし」という回答であった。

再調査例においては、前回アンケート受領時にすでに病院受診していた方が16/22(72.7%)、特に前回アンケートに対し回答された方にすでに病院受診されていた方が多かった(8/9:88.9%)。反面まだ未受診の症例が5/22(22.7%)あり、うち3例は「受診の予定なし」という返答であった。受診例16例の受診医療機関については肝臓専門医が9/16(56.3%)、非専門医が2/16(12.5%)、不明が5/16(31.3%)であったが、IFNを含めた治療導入は肝臓専門医で4/9(44.4%)だったのに対し、非専門医では2例とも導入されていなかった。

1例「アンケート受領後病院受診」と答えた70代女性はその後肝硬変と診断され経過観察することとなり、医療機関への適切な受診につなげることができた。

## D . 考察

今年度は特に昨年度のアンケート調査そのものが健診陽性者の受診のきっかけ、すなわち受診勧奨につながったかを主眼にアンケート調査を行った。今回は回収率が低調であり、特に男性、および50歳未満の女性での回収率の低率が顕著であった。いわゆる「働き盛り」の世代であり、なかなかアンケートに答える、あるいは病院受診する時間的余裕も少ないことが推測される。これらの世代に対しては職域での健診、および経過観察のシステム作りが重要なのであろうと考えられた。

また今回回答を得ることのできた陽性者の特徴としては「昨年度アンケートを受け取った時点ですでに病院受診していた」すなわち、アンケートに回答された、肝炎ウイルス陽性という事実の重要性への意識の高い方と、回答が得られていない、意識の低い方にはっきり分かれることが推察され、本アンケート調査における限界が感じられた。ただ反面、昨年度のアンケートをきっかけに受診した1例が肝硬変と診断され適切な医療を受けることになったことから、限定的ではあるが受診勧奨の効果は見られると考えられた。

また、これだけ肝炎ウイルスに対する啓蒙活動が推進されているにも関わらずかなり多くの陽性者が「病院受診の必要を感じない」と答えているのは特筆すべき点であると考えられる。市民公開講座や、ポスター等による「受身」の啓蒙活動だけでなく、地域、職域保健師等とも連携しながらの「能動的な」陽性者に対する啓蒙も必要と考えられた。

また受診機関が肝臓専門医か否かで治療の導入率に差があり、やはり陽性者においては肝臓専門医の受診を促す方策が必要と考えた。

## E . 結論

昨年度施行した肝炎ウイルス健診陽性者に対するアンケートの受診勧奨効果については豊橋市においては残念ながら限定的であった。

今後の方策としては特に若年者、男性に対する地域、職域保健師との連携による能動的な啓蒙活動の策定、また肝臓専門医へ「一回は受診」を促す活動が必要であることが浮き彫りにされた。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M,

Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res* 2013; 43: 580-8

## 2. 学会発表

- 1) 石上 雅敏,片野 義明,後藤 秀実. 慢性B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアにおける血清HBVマーカーの意義 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 2) 石上 雅敏,片野 義明,後藤 秀実. 慢性B型肝炎各病期における臨床パラメーターの特徴 第49回日本肝臓学会総会、ポスター、東京、2013
- 3) Hayashi K,Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Goto H. Real-Time Tissue Elastography for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C and Correlation With Response to Pegylated-Interferon-Alpha 2B and Ribavirin Combination Therapy. *Digestive Disease Week 2013*, Orlando, USA, 2013
- 4) Honda T,Katano Y, Nakano S, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Effect of Combination Therapy Peginterferon Alfa-2B and Ribavirin on Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels *Digestive Disease Week 2013*, Orlando, USA, 2013
- 5) 片野 義明, 石上 雅敏, 後藤 秀実. PEGIFN /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果 第17回肝臓学会大会、シンポジウム、東京、2013

- 6) 林 和彦, 片野 義明, 後藤 秀実, 今井 則博, 阿知波 宏一, 荒川 恭宏, 山田 恵一, 中野 聡, 石津 洋二, 葛谷 貞二, 本多 隆, 石上 雅敏. ペグインターフェロン 2b+リバビリン+テラプレビル療法とC型慢性肝炎のNS3領域変異についての検討 第49回日本肝臓学会総会、ワークショップ、東京、2013
- 7) 林 和彦, 片野 義明, 今井 則博, 阿知波 宏一, 荒川 恭宏, 山田 恵一, 中野 聡, 石津 洋二, 葛谷 貞二, 本多 隆, 石上 雅敏, 石川 哲也, 中野 功, 後藤 秀実. ベトナムのB型急性肝炎とB型慢性肝炎におけるHBV subgenotypeについての検討 第17回日本肝臓学会大会、ポスター、東京、2013
- 8) 荒川 恭宏, 今井 則博, 阿知波 宏一, 山田 恵一, 中野 聡, 増田 寛子, 石津 洋二, 葛谷 貞二, 本多 隆, 林 和彦, 石上 雅敏, 片野 義明, 後藤 秀実. B型肝炎に対するエンテカビル治療と肝発癌効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、東京、2013
- 9) 山田 恵一, 今井 則博, 阿知波 宏一, 荒川 恭宏, 中野 聡, 石津 洋二, 葛谷 貞二, 本多 隆, 林 和彦, 石上 雅敏, 片野 義明, 後藤 秀実. HCV genotype 3aにおけるcore、ISDR変異、IL28BとIFN治療効果についての検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 10) 片野 義明, 石上 雅敏, 後藤 秀実. PEGIFN /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013

## H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究  
平成25年度 研究分担報告書

## 愛知県地方自治体との連携から見た肝炎ウイルス検診システムの 必要性に関する研究

研究分担者 渡邊綱正 公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

**研究要旨** 愛知県全域にわたる肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現しておらず、肝炎ウイルス陽性者の情報は各自治体が管理している。したがってモデル地区を設定し、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとする後ろ向き調査を行った結果、肝臓専門機関の紹介 肝臓専門医の介入 未受診者の拾い上げ、等が追跡システム構築に欠かすことができないと考えられた。また、検診情報を管理する自治体側からも専門的な医療相談が可能な窓口となり得るシステム構築の要望があった。一方、これまでの住民を対象とする検診のみではなく就労者が受ける職場健診の状況把握も重要で、そのために周辺開業医（2名）と産業医（1名）が介する検討会を企画した。その会で職場健診を受け持つ産業医からいくつか重要な意見が提案され、今後は検診センターにおける勧奨も重要であることが示唆された。

### A. 研究目的

肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現していない。愛知県全域にわたる肝炎ウイルス陽性者の情報は各自治体が独立に管理しているため、昨年度までにモデル地区を設定し、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとする後ろ向き調査を行った。その結果、

肝臓専門機関の紹介 肝臓専門医の介入 未受診者の拾い上げ、等が追跡システム構築に欠かすことができないと考えられた。肝炎総合対策を今後より発展させるため、検診陽性者追跡システム体制構築の必要性ならびに発展性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

検診者に対する後ろ向きアンケート調査に協力を得た自治体担当者と、肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムの必要性について協議をおこなった。また、周辺開業医（2名）と産業医（1名）が介する検討会を企画し、職場健診の状況把握に努めた。

（倫理面の配慮）

本研究で行ったアンケート調査によって得られた情報は全て匿名化し、集計解析のみ行った。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除した。

### C. 研究結果

平成20年から23年度までの検診結果を用いて、肝炎ウイルス（B型肝炎ウイ

ルス、C型肝炎ウイルス)陽性者の後ろ向きアンケート調査に協力していただいた自治体(人口11万都市)担当者から意見を聴取した。「平成24年度からC型肝炎ウイルス検査手順が変更され、具体的にはHCVコア抗原測定が省略されたが、その意義が理解できず対応に苦慮している。現場としては、数多く存在する医療機関との調整に苦慮する場合に相談できる窓口が欲しい」との意見がでた。肝疾患診療専門医らが参画する追跡システムは、肝炎ウイルス検査陽性者を追跡するのみでなく、検診情報を管理している自治体現場の相談窓口としての機能を担い、検診現場から医療機関への情報伝達促進に一役担うことが期待される。

一方、開業医師と産業医師から職場健診の現状について情報を収集した。職場健診の結果は個人情報であり、産業医としてはアプローチしにくく、対応は職場である会社に一任している場合があることが明らかとなった。会社と検診機関の連携を強化し、さらに職場健診以外の無料検診も検診機関などで行えると利便的である、などの意見が提案された。

#### D. 考察

肝炎総合対策による検診陽性者を高効率に医療へ結び付けることにより、対象患者の予後改善や早期治療介入による医療費の軽減が予測される。しかしながら、愛知県では検診情報の共有化ができておらず各自治体が管理している。そのため、モデル自治体を選定し、肝炎ウイルス陽性者への後ろ向きアンケート調査の窓口とした。今回の調査遂行を通じて、医学

の進歩にともなう情報の更新などが把握できず周囲の医療機関との調整に苦慮するなど、現場の担当者からも専門的な医療相談が可能な窓口となり得るシステム構築の要望があった。一方、自治体が主である住民健診のみでなく、会社が斡旋する職場健診の状況把握も急務である。したがって、まずは開業医と産業医から現状の問題点を調査し、改善のための方向性を検討した。今後は、職場健診における状況把握を行い、住民健診と合わせた情報の活用体制を模索し、スムーズな肝臓専門医への診療導入ができる追跡システムを構築する必要があると考える。

#### E. 結論

愛知県では、肝炎ウイルス検査陽性者の情報は各自治体に一任されているが有効利用されていない。情報の共有化のためには追跡システム構築が重要で、現場の要望に応えるためにも早急な対応が必要であるといえる。また、職場健診も念頭にシステム構築を検討することも必要であろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

16) Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, Shinkai N, Watanabe T, Poovorawan Y, Tanaka Y. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or

- resolution of hepatitis B infection in thai population. PLoS One. 2014; 9(1):e86007.
- 17) Matsuura K, **Watanabe T**, and Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(2):241-9.
- 18) Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM, Mandour MF, Abdou MM, Matsuura K, **Watanabe T**, Tanaka Y. Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4. Liver Int. 2013 in press.
- 19) **Watanabe T**, Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Hamada-Tsutsumi S, Yoshida S, Tanaka Y. Hepatitis C Virus Genotype 2 May Not Be Detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, Version 1.0. J Clin Microbiol. 2013; 51(12): 4275-6.
- 20) Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, **Watanabe T**, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a Newly Developed High-Sensitivity HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Patients with HBsAg Seroclearance. J Clin Microbiol. 2013; 51(11): 3484-91.
- 21) Wong DK, **Watanabe T**, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. PLoS One. 2013; 8(6): e66920.
- 22) Arata S, Nozaki A, Takizawa K, Kondo M, Morimoto M, Numata K, Hayashi S, **Watanabe T**, Tanaka Y, Tanaka K. Hepatic failure in pregnancy successfully treated by online hemodiafiltration: Chronic hepatitis B virus infection without viral genome mutation. Hepatol Res, 2013; 43(12): 1356-60.
- ## 2. 学会発表
- 22) 平嶋昇, **渡邊綱正**, 岩瀬弘明. 当院における急性 B 型肝炎の臨床経過. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 平成 25 年 12 月 6 日 ~ 7 日. 岐阜.
- 23) 松波加代子, **渡邊綱正**, 飯尾悦子, 遠藤美生, 新海登, 藤原圭, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. 香港のオカルト B 型肝炎患者における高感度 HBsAg, HBcrAg 測定の有用性. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 平成 25 年 12 月 6 日 ~ 7 日. 岐阜.
- 24) 飯尾悦子, 松居剛志, 狩野吉康, 村上周子, 新海登, **渡邊綱正**, 城卓志, 田中靖人. 次世代シーケンサーを用いた B 型肝炎ウイルス Entecavir 耐性変異パターンの検討. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 平成 25 年 12 月 6 日 ~ 7 日. 岐阜.
- 25) 田上靖, 前川久登, 井上貴子, **渡邊綱正**, 下田浩輝, 黒田高明, 中野利香, 笹平直樹, 田中靖人, 与芝真彰. コバース TaqMan HCV 定量法偽陰性を示した

- Genotype2C 型肝炎2症例の経験．第40回日本肝臓学会西部会．平成25年12月6日～7日．岐阜．
- 26) 戸塚雄一郎，野崎昭人，荒田慎寿，羽尾義輝，道端信貴，石井寛裕，近藤正晃，福田浩之，沼田和司，田中克明，**渡邊綱正**，田中靖人，前田慎．妊娠を契機に重症化し，on-line hemodiafiltration により救命し得た B 型肝炎の1例．第40回日本肝臓学会西部会．平成25年12月6日～7日．岐阜．
- 27) 林佐奈衣，村上周子，飯島沙幸，**渡邊綱正**，田中靖人．HBV Genotype F における肝細胞癌特異的ウイルス変異の同定．第61回日本ウイルス学会学術集会．平成25年11月10日～12日．神戸．
- 28) 井上貴子，**渡邊綱正**，都築祐二，新海登，可児里美，脇本幸夫，田中靖人．コバス TaqMan HCV 定量法で偽陰性を呈した C 型肝炎(genotype2)の2症例．第60回日本臨床検査医学会学術集会．平成25年10月31日～11月3日．神戸．
- 29) 新海登，飯尾悦子，遠藤美生，藤原圭，松浦健太郎，野尻俊輔，**渡邊綱正**，城卓志，田中靖人．新規超高感度 HBs 抗原定量系の臨床的意義～アーキテクト HBsAg-QT 陰性例への応用～．第17回日本肝臓学会大会．平成25年10月9日～10日．東京．
- 30) 飯尾悦子，**渡邊綱正**，遠藤美生，松浦健太郎，新海登，藤原圭，野尻俊輔，田中靖人．パキスタン受刑者における C 型肝炎ウイルスの分子疫学的研究．第49回日本肝臓学会総会．平成25年6月6日～7日．東京．
- 31) 田中靖人，新海登，**渡邊綱正**．免疫複合体転移-化学発光酵素免疫測定法 (ICT-CLEIA 法)による超高感度 HBs 抗原測定試薬の基礎的・臨床的性能評価．第49回日本肝臓学会総会．平成25年6月6～7日．東京．
- 32) **Watanabe T**，Inoue T，Tanoue Y，Maekawa H，Iio E，Matsunami K，Shinkai N，Yoshiba M，Tanaka Y．Hepatitis C Virus Genotype 2 may not be detected by the Cobas Ampli-Prep/Cobas TaqMan HCV Test，version 1.0. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 33) Shinkai N，Iio E，**Watanabe T**，Matsuura K，Endo M，Fujiwara K，Nojiri S，Joh T，Tanaka Y. Application of a newly-developed high sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay “Lumipulse HBsAg-HQ” for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 34) Wong D，**Watanabe T**，Tanaka Y，Seto WK，Lee CK，Fung J，Lin CK，Huang FY，Lai CL，Yuen MF．Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in the Chinese. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver. June 6-10,2013. Singapore.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得  
該当事項なし

該当事項なし

3.その他

該当事項なし

2.実用新案登録

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究  
平成25年度 研究分担報告書

## 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査に関する研究

### 「職域検診における肝炎ウイルス陽性者の受診行動の追跡調査」

**研究分担者：米田 政志 愛知医科大学 消化器内科**  
**研究協力者：伊藤 清顕 愛知医科大学 消化器内科**  
**研究協力者：中尾 春壽 愛知医科大学 消化器内科**

**研究要旨** 平成24年度の研究で愛知県豊田市の住民検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で肝炎ウイルス陽性者の現状を検証したが、平成25年度は、同じ豊田市に所在するS社工業名古屋工場の協力を得て職域検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で陽性者の現状を検証した。平成15年から24年度のS社名古屋工場における肝炎ウイルス検診受診者1,620名のうちHBs抗原陽性者(B型)26名(1.60%)、HCV抗体陽性者(C型)10名(0.62%)の計36名を対象に社内郵便を利用してアンケートを送付し回答を回収した。肝炎ウイルス陽性者はC型において高齢であり、B型では10代、20代にも感染者が存在したが、C型は全員40代以上であった。回答回収率は36%であったが、36名のうち16名(B型、C型ともに8名)が既に定年等で退職しており、ウイルス陽性者の手元に送付できたのは20名(B型18名、C型2名)で、実質の回収率は65%であった。検診後に医療機関受診をした者はB型72.7%、C型100%であった。未受診理由は機会がないが67%、他疾患で通院しているが主治医から何も言われないが67%、必要ないと思ったが33%であった。受診医療機関は会社の診療所が60%、かかりつけ医が20%で併せて80%に達した。さらに肝臓専門医の診察を受けているものが80%に及んだ。現在も定期的に医療機関に通院している者は60%であり、残りの通院を中断してしまった者は40%で、その全員の5名が仕事の時間等で都合が付かず自己中断したと答えている。

#### A. 研究目的

我々は平成24年度に豊田市の協力の下に、自治体による保健所および委託医療機関における肝炎ウイルス検診は、B型・C型肝炎ウイルス感染患者の受診勧奨後の受診状況、治療内容をアンケートによる追跡調査により肝炎ウイルス検診陽性者の現状を検証した。平成25年度は同じ豊田市内にある企業の職域検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で肝炎ウイルス陽性者の現状を

検証した。

(倫理面の配慮)

本研究は、愛知県豊田市に所在するS社名古屋工場の協力のもと、会社の事務部にアンケートの配布および回収を全て委託し、分担研究者を含めた他者には個人情報を確認できないようにした。また、学会発表時にはS社の希望により会社名は匿名化する。

#### B. 研究方法



S社名古屋工場において平成15年から24年度の肝炎ウイルス検診受診者1,620名のうちHBs抗原陽性者(B型)26名(1.60%), HCV抗体陽性者(C型)10名(0.62%)の計36名を対象とした。対象者にアンケートを送付し回答を回収した。しかし、36名のうち16名(B型、C型ともに8名)が既に定年等で退職しており、ウイルス陽性者の手元に送付できたのは20名(B型18名、C型2名)であった。

### C. 研究結果

回答を回収できたのは13名(65.0%)でありB型61.1%, C型100%であった。検診後に医療機関受診をした者はB型72.7%, C型100%であった。検診後に受診しなかった者は全てB型であったが、その理由は機会がないが67%、他疾患で通院しているが主治医から何も言われないうが67%、必要ないと思ったが33%であった。受診医療機関は会社の診療所が60%、かかりつけ医が20%で併せて80%に達した。さらに肝臓専門医の診察を受けているものが80%に及んだ。受診後診断は、異常なしが60%、慢性肝炎が40%であり、そのうちC型は2名とも慢性肝炎であった。治療では未治療が60%、抗ウイルス薬は20%、経口薬が10%であり、そのうちC型肝炎2名は治療なしと経口薬が1名ずつだった。現在も定期的に医療機関に通院している者は60%であり、残りの通院を中断してしまった者は40%で、その全員の5名が仕事の時間等で都合が付かず自己中断したと答えている。IFN治療歴は20%であったが、IFN未治療理由は医師に不要と言われたが62.5%と最多であり、医師からの説明がなかった、副作用が心配だった、時間がなかったが各々12.5%であった。

### D. D. 考察

本研究におけるS社名古屋工場の現役職員の回答回収率は65%であり、昨年度に行った豊田市の住民検診を対象としたアンケート調査の

回収率である50%を大きく上回るものであった。これは会社組織という閉鎖的な社会で社員のアンケートに対する義務意識が高いことに起因するものと考えられる。しかしながら、逆に会社組織という特異的な集団であったために定年退職等で既に会社に在籍しておらず、アンケート調査を行うことができなかった肝炎ウイルス陽性者が、16名もいたことは注目すべき事実であると考えられる。全国的にC型肝炎感染者が高齢化していることの反映であると思われるが、C型陽性者10名のうち8名が既に定年等で退職してしまっており、追跡調査を行うことができなかった。

検診後に医療機関を受診した者がB型72.7%, C型100%とかなり高率であった。これはS社名古屋工場に職員用の診療所が併設されており、一般地域住民に比べて検診後の受診行動を起こしやすい条件を備えているためと考えられる。実際に検診後の受診医療機関として60%の者が会社の診療所を受診したと答えている。受診しなかった者の理由としては、機会がなかったとするものが67%で必要ないと思ったという者が33%であった。これは、昨年度に同自治体住民を対象としたアンケート調査の結果と反対の結果であり、働き盛りの年齢層を対象とした職域検診は労働者であり、一般住民に比べて医療機関を受診する時間がないことが推測される。また受診しなかったその他の理由として、他疾患で通院していると答えた者が2名いた。2名とも会社の診療所に通院している患者であったが、ウイルス性肝炎陽性者のデータは個人情報保護の観点から会社の診療所では確認することができず、何らかの改善策を講じる必要があると思われる。また医療機関を受診した者のうち受診先の医師が肝臓専門医であったものが80%と一般住民検診でのデータに比べて高率であり、これは会社の診療所に週1回のパートで肝臓専門医が勤務していることが反映されたものと考えられる。

IFN治療歴に関しては全体の20%しかIFN治療を受けていないという結果であった。これは有効回答者のほとんどがB型であるためと考えられる。現に、今回のアンケートのうちC型の者2人のうち1人はIFN治療を受けている。

今回の検討では、現在も定期的に通院している者が60%おり、一般住民と比べて高率であったが、通院を中止した者の理由として全員が、時間がないことをあげており職場で通院を継続させやすい環境を作る重要性を感じさせる。

さらにS社では雇用形態によって肝炎ウイルスの検査頻度に違いがある。非正規社員は半年おきに契約更新のために肝炎ウイルス検査も半年おきという高頻度で行われているが、正社員は35歳時、45歳時、55歳時のみの検査であり、検査頻度に関しても再考する必要があると思われた。

#### E. 結論

職域検診における肝炎ウイルス陽性者は、C型患者の高齢化にしたがって定年退職等で追跡できないという問題点が明らかになった。また個人情報保護の観点から会社の診療所が検診での肝炎ウイルス陽性者を知ることがで

きず、会社診療所に通院中であるにもかかわらず肝炎ウイルス陽性者としての診療を受けられずにいた。

#### F. 健康危険情報

本研究において、健康危険情報は特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

- 中尾春壽、山本高也、金森寛幸、大橋知彦、中出幸臣、佐藤 顕、伊藤清顕、米田政志：肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 現状と課題．第49回日本肝臓学会総会

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. 3. その他

なし

## 潜在性肝炎の解析に関する研究

研究分担者 飯島 尋子（兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長）

### 研究要旨

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。血中HBV-DNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHBV-DNAを検出した。血中HCV-RNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHCV-RNAを検出した。肝組織中に残存するHCV-RNAは炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。

### A.研究目的

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。

### B.研究方法

HBV潜在性肝炎患者の肝組織からの

HBV-DNA検出

HCV潜在性肝炎患者の肝組織からの

HCV-RNA検出

（倫理面への配慮）

本研究はいずれも非侵襲的な検討であり、実際の臨床に沿って行われるものであるが、倫理面については当院の倫理委員会（倫ヒ第92号）においても了承済みである。

### C.研究結果

血中HBV-DNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHBV-DNAを検出した。HBsAg escape mutantと考えられる1例で、肝組織中HBV-DNAは陰性で測定感度にも問題が残る。血中HCV-RNA陰性症例において、4例中1例で肝組織中にHCV-RNAを検出した。

### D.考察

肝組織中に残存するHCV-RNAは炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。HBV-DNAの測定感度についても検討の余地がある。

### E.結論

血中HBV陰性でHBV潜在性肝炎患者の肝組織内にHBVDNAが検出される。血中HCV陰性症例でどの程度発癌に関与するかを今後検討する必要がある。

### F.研究発表

#### 1.論文発表

1. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 ; 20 : 234-42

2. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Saito H, Ebinuma H, Lupsor M, Badea R, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Marinelli S, D'Onofrio M, Gallotti A, Salzl P, Popescu A, Danila M. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013 : S1590-8658(13)00061-3. [Epub ahead of print]
3. Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of Highly Sensitive Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment. *Dig Dis Sci.* 2013 ; 58 : 2406-12
4. Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Kunihiro H, You K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. *Ann Hepatol.* 2013 ; 12 : 471-8
5. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2013 ; [Epub ahead of print]
6. 飯島尋子, 井倉技, 中山晴夫, 小林正宏, 熊田博光, 井廻道夫. 血清アルブミン濃度が軽度～中等度に低下した肝硬変患者のQOLに及ぼすリーバクトR配合顆粒の影響. *Medicine and Drug Journal.* 2013 ; 49 : 127-39
7. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep 18. pii: S1542-3565. [Epub ahead of print]
8. Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]
9. Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoishi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospec-

tive Study on Their Natural Course and Risk Factors. Dig Dis. 2013 ; 31 : 472-9

## 2.学会発表

1. Aoki T, Iijima H, Yoshida M, Takashima T, Aizawa N, Yoh K, Hashimoto K, Nakano C, Ikeda N, Tanaka H, Saito M, Enomoto H, Nishiguchi S. Analysis of risk factors for aiming at early detection of hepatocellular carcinoma. The 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases ( AASLD2012 ) 2013.11 Washington
2. 青木智子, 飯島尋子, 西口修平 . アルコールが肝発癌に与える影響 . 第 99 回日本消化器病学会総会 2013 .3 鹿児島
3. 青木智子, 西口修平, 飯島尋子 . Shear wave による肝線維化診断と発癌予測 . ( シンポジウム ) 日本超音波医学会第 86 回学術集会 (JSUM2012) 2013.5 大阪

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1. 特許取得
2. 実用新案登録
- 3.その他

## 潜在的肝炎ウイルス感染の解析

国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長 相崎 英樹

**研究要旨** 自然治癒例やIFN著効例でもHCV残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが効率にHCVRNAが検出されたことから「潜在的HCV感染」という新しい概念が提唱された。「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」について電顕観察したところ、HCV感染培養細胞内で観察されたオルガネラ変化が見出された。

**研究協力者：**市野瀬志津子（東京医科歯科大・機器分析センター）

### A. 研究目的

治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが高率にウイルスが検出されたことから「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。本研究で行われる検査陽性者の追跡において見出された HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者等についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。「潜在的肝炎ウイルス感染」といっても多様な病態が考えられるので、「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」に注目し、その組織内のウイルスの存在様式、電子顕微鏡での組織観察を行った。

### B. 研究方法

(1) 「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」の血中と組織内のウイルス量の比較

C 型肝炎、B 型肝炎から治癒し、血中 HBV DNA、HCV RNA 陰性後、肝機能異常が継続している症例について、肝生検を行う。肝生検サンプルは電子顕微鏡観察用サンプルはその場で処理後研究協力者の医科歯科大学へ輸送する。

(2) 電子顕微鏡での組織観察

感染性クローン HCV JFH1 を感染させた Huh7 細胞をポジコンとし、更に血中 HCV RNA 量が多い患者の生検サンプルもポジコンとした。ネガコンとして、Huh7 細胞および完全な正常肝組織の取得は難しいので、NASH 等の患者の生検サンプルを用いた。

(倫理面の配慮)

各種研究材料の取り扱い及び組換えDNA実験は国立感染症研究所内のバイオリスク管理委員会、組換えDNA実験委員会等の承認を受けて行った。本調査についての倫理的側面は各大学医学部倫理審査委員会で審査承認を得ることにしている。

### C. 研究結果

(1) HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞の観察

HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞について、電顕観察を行った。HCV 感染に伴う細胞内オルガネラ変化として、細胞質の空胞化、核膜の不整・核膜孔の増加、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、グリコーゲン顆粒の増加、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加、等の所見が認められた。

(2) HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察

上記の HCV 感染肝細胞で見られた所見に注目し、HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加等の所見が観察され、これらの所見は NASH 患者ではあまり見られなかった。これらの所見のうち、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像は NASH に比べて著明に増加していた。HCVRNA 陽性肝炎患者では脂肪滴の増加も観察されたが、これは NASH 患者でも同様の所見が見られた。

(3) HCVRNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕

## 観察

上記の HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察で見られた所見に注目して、HCVRNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加が認められた。

## D. 考察

「血中HCV遺伝子陰性・肝障害持続例」について、肝臓組織の電顕観察では、細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加の所見が見られた。

「脂肪滴周囲に強いシグナル」はウイルス粒子産生の場合と考えられており、「ミトコンドリアのクリステ構造の破壊」は、HCVによるミトコンドリア障害を示しているものと考えられた。「膜小胞の集積像」ではPV, SARS CoV, MHV, EAVでも複製の場合とされている double membrane vesicles (DMVs) と思われた。

## E. 結論

自然治癒例や IFN 著効例で、血中 HCV 遺伝子が陰性の症例でも、肝組織内にウイルスが潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.* 2014;443:808-13.
- 2) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- type I receptor. *Sci Rep.* 2013;22:3243.

- 3) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;440:515-20.

- 4) 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.

- 5) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem.* 2013;288:31715-27.

- 6) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003589.

- 7) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One.* 2013;18;8(7):e68992.

- 8) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology.* 2013;145:447-55.

- 9) 相崎英樹、HCV感染と代謝異常（脂質・エネルギー）、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、東京、2013;245:666-667.

## 2.学会発表

- 1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusu-hara H, Wakita T: Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-overexpressing cell line. 2013 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23, Shanghai, China.
- 2) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T. A Retinoid Derivative Inhibits Hepatitis B Virus Entry Mediated by NTCP. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 3) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Kitamura K, Muramatsu M, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 4) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection: Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase, 20<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 5) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Identification of a natural product inhibiting the transcriptional activity of liver X receptor and reducing the production of infectious HCV, 20<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 6) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Analysis of bioactivity of fungal-derived natural products based on a virus infection system, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, 2013.10.28-29.
- 7) Suzuki R, Konishi E, Ishikawa T, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with a DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. Keystone Symposia, Positive Strand RNA Viruses, Boston, U.S.A. 2013.4.28-5.3
- 8) Aizaki H, Dynamic metabolomics change in HCV-infected cells, The 2013 Italy-Japan Liver Workshop "Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links", Italy 2013.10.20-21.
- 9) Aizaki H, Watanabe N, Aoyagi H, Hmwe SS, Watashi K, Suzuki R, Kojima S, Matsuura T, Wake K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules, International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Osaka, 2013.9.23-25.
- 10) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Yaguchi S, Matsumoto M, Shirouzu M, Yokoyama S, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Kojima S. HCV NS3 protease



plus TNF- promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- type I receptor, 第20回肝細胞研究会, Osaka, 2013.9.26-27.

11) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro, The 12<sup>th</sup> Awaji international forum on infection and immunity, 2013.9.10-13.

12) Nagamori S, Aizaki H, Matsumoto Y, Isozumi N, Wiriyasermkul P, Matsuura T, Kanai Y, Comprehensive and comparative proteomics reveals alterations of metabolomics between monolayer and three-dimensional cell cultures. 12th Human Proteome Organization World Congress 2013. 9.14-18. Yokohama.

13) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Regulation of Hepatitis C virus (HCV) release by phospholipase A2 and autophagy -Antiviral Activity of Glycyrrhizin against HCV, 日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

14) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字。プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立。日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸。

15) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆字、鈴木哲朗。細胞内発現抗体（イントラボディ）によるC型肝炎ウイル

スの増殖抑制。日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸。

16) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字。日本脳炎ウイルスレプリコンを用いたトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発。日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸。

17) 青柳東代、相崎英樹、藤本陽、松本喜弘、松田麻未、Su Su Hmwe、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、市野瀬志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和氣健二郎、宮村達男、脇田隆字。Phospholipase A2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御 -グリチルリチンによる抗HCV作用-、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸。

18) 藤本陽、相崎英樹、松田麻未、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字、C型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化とHepatic Lipase発現制御、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸。

19) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋 翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉 丈、脇田隆字, C型肝炎ウイルス分泌過程はphospholipase Dが関わる膜輸送により制御される, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸。

20) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、脇田隆字、B型肝炎ウイルス侵入阻害剤の同定およびそのNTCPを介した感染阻害機構の解明、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸。

21) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Hassan Aly、鈴木亮介、相崎英樹、小祝 修、楠原洋之、脇田隆字: ヒトNTCP安定発現細胞株におけるB型肝炎ウイルス侵入

機構の解析. 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

22) 渡邊則幸, 伊達朋子、相崎英樹、脇田隆字:エンベロープペプチドを用いたHCV感染に重要なアミノ酸領域の探索, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

23) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡土幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字, C型肝炎ウイルスNS5A結合タンパク質ELAVL1のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析, 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

24) 渡土幸一、Guoxin Liang、岩本将士、丸澤宏之、喜多村晃一、村松正道、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、IL-1/TNF $\alpha$ によるシチジンデアミナーゼAID誘導を介したB型肝炎ウイルス感染排除機構、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

25) 中嶋翔、渡土幸一、紙透伸治、竹

本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字、Liver X Receptor転写活性および感染性C型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然有機化合物の同定、第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日, 神戸.

26) 井戸田一朗、加藤康幸、青柳東代、相崎英樹、脇田隆字, 当院で経験した、HIV陽性者における急性C型肝炎の集団発生について、第27回日本エイズ学会, 2013年11月20-22日, 熊本.

27) 相崎英樹、オートファジイにかかる治療戦略2014、2013年2月15日, 東京.

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 別紙 5

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
正木尚彦	第 章 肝疾患診療に関する病診連携 1. 肝疾患診療連携拠点病院ならびに肝疾患診療連携ネットワーク. 第 章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2. 肝炎対策基本法、3. 肝炎治療特別促進事業(医療費助成制度)	日本肝臓学会	肝臓専門医テキスト	南江堂	東京	2013	pp460-464、pp472-473、pp474-479
坂本穰、榎本信幸	慢性肝炎・肝硬変(C型)	一瀬雅夫、岡政志、持田智	治療過程で一目でわかる消化器薬物療法 STEP 1・2・3	メジカルビュー社	東京	2013	174-178
辰巳明久、坂本穰、榎本信幸	メタボ肝癌とファイブプロスカン	小俣政男	メタボ肝癌	アークメディア	東京	2013	163-168
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎	浅香正博、菅野健太郎、千葉勉	カラー版消化器病学基礎と臨床	西村書店	東京	2013	1177-1188
吉岡健太郎	Wilson 病	小俣政男、千葉勉	専門医のための消化器病学第2版	医学書院	東京	2013	399-401
吉岡健太郎	ヘモクロマトーシス	小俣政男、千葉勉	専門医のための消化器病学第2版	医学書院	東京	2013	401-403

吉岡健太郎	$\alpha$ -1-アンチトリプシン欠乏症	矢崎義雄	内科学 (第10版)	朝倉書店	東京	2013	69-70
吉岡健太郎	肝腫大	矢崎義雄	内科学(第10版)	朝倉書店	東京	2013	1162-1163
川部直人、橋本千樹、原田雅生、有馬裕子、西川徹、吉岡健太郎	C型慢性肝炎における肝線維化推定と抗ウイルス治療	林紀夫	臨床消化器内科	日本メディカルセンター	東京	2012	1467-1474
伊藤清顕、溝上雅史	全国調査からみたB型慢性肝炎の病態	佐田通夫 田中榮司 田中英夫 長尾由実子	コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明	メディカルレビュー社	大阪府	2013	152-160
飯島尋子	画像検査を用いた新しい線維化診断法.	西口修平編	別冊医学のあゆみ 肝硬度 Update-肝硬変死の根絶をめざして.	医歯薬出版	東京	2013	43-8
飯島尋子, 田中弘教		日本肝臓学会編	肝臓専門医テキスト.	南江堂	東京	2013	
田中弘教, 飯島尋子	実地での留意点. 実地での留意点.	高山忠利, 泉並木編.	診療ガイドラインに沿った肝癌治療の要点と盲点.	文光堂	東京	2013	26-8
飯島尋子	Sonazoidの特性.	工藤正俊・國分茂博編	E0B-MRI/Sonazoid超音波による肝癌の診断と治療.	医学書院	東京	2013	202-4
田中弘教, 飯島尋子	肝癌のスクリーニングや確定診断で造影エコーはどのように使うのが効果的でしょうか?.	池田健次編	肝癌診療Q&A.	中外医学社	東京	2013	48-50

飯島尋子 , 山平正浩	エラストグラフィ・画像診断 .	竹 井 謙 之・竹原徹 郎・持田智 編 .	Hepatology Practice第2 巻 NASH・ア ルコール性 肝障害の診 療を極める	文光堂	東京	2013	141-5
相崎英樹	HCV 感染と代謝異 常 ( 脂質・エネ ルギー )		医学のあゆ み	医 歯 薬 出 版 株 式 会 社	東京	2013	245;666 -667

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>正木尚彦</u>	ウイルス肝炎に関する国の対 策事業、公費助成や受診勧奨な ど .特集 ウイルス肝炎の新展 開	診断と治療	101(9)	1375-1380	2013
<u>Kudo M</u>	Advances in Liver Fibrosis Imaging and Hepatocellular Carcinoma: Update in 2013.	Oncology	84	1-2	2013
Fujimoto K, Kato M, <u>Kudo M</u> , Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Ymasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T	Novel image analysis method using ultrasound elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C.	Oncology	84	3-12	2013
Yada N, Morikawa H, Fujimoto K, Kato M, Kawada N, <u>Kudo M</u>	Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis.	Oncology	84	13-20	2013
<u>Kudo M</u> , Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, Izumi N, Fujinaga Y, Aii S	Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethyl enetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging (Gd-EOB-DTPA MRI) in the	Oncology	84	21-27	2013

	management of hepatocellular carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan.				
Inoue T, <u>Kudo M</u> , Hatanaka K, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Ueshima k, Nishida N	Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography to evaluate the post treatment responses of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma; comparison with dynamic CT.	Oncology	84	51-57	2013
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Therapeutic response assessment of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: US, CT and MRI.	Oncology	84	58-63	2013
Minata M, Harada K, <u>Kudo M</u> , Ikai I, Nishida N	The prognostic value of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma for predicting metastasis after curative resection.	Oncology	84	75-81	2013
Nishida N, Arizumi T, Takita M, Nagai T, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Ida H, <u>Kudo M</u>	Quantification of tumor DNA in serum and vascular invasion of human hepatocellular carcinoma.	Oncology	84	82-87	2013
Minata M, <u>Kudo M</u> , Harada K, Ikai I, Nishida N	Expression of E-cadherin and vascular endothelial growth factor in non-cancerous liver is associated with recurrence of HCC after curative resection.	Oncology	84	88-92	2013
Nishida N, <u>Kudo M</u>	Recent advancements in comprehensive genetic analyses for human hepatocellular carcinoma.	Oncology	84	93-97	2013
Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, <u>Kudo M</u> , Nolsoe	Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound	Ultrasound Med Biol	39	187-210	2013

CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammas MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX	(CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.				
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, <u>Kudo M</u> , Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol	58	724-729	2013
Sakurai T, <u>Kudo M</u> , Umemura A, He G, Elsharkawy AM, Seki E, Karin M	p38 $\alpha$ inhibits liver fibrogenesis and consequent hepatocarcinogenesis by curtailing accumulation of reactive oxygen species.	Cancer Res	73	215-224	2013
Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, <u>Kudo M</u> , Nolsoe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammas MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX	Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.	Ultraschall Med	34	11-29	2013

Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, <u>Kudo M</u> , Shiokawa M, Uza N, Kadoma Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T	Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease.	J Gastroenterol	48	247-253	2013
Nagata Y, <u>Kudo M</u> , Nagai T, Watanabe T, Kawasaki M, Asakuma Y, Hagiwara S, Nishida N, Matsui S, Kashida H, Sakurai T	Heat shock protein 27 expression is inversely correlated with atrophic gastritis and intraepithelial neoplasia.	Digest Dis Sci	58	381-388	2013
Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, Chen PJ, Geschwind JF, Goh KL, Han KH, <u>Kudo M</u> , Lee HC, Lee RC, Lesmana LA, Lim HY, Paik SW, Poon RT, Tan CK, Tanwandee T, Teng G, Ceng AL	Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC).	Liver Int	33	327-337	2013
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review.	Gut Liver	7	1-6	2013
Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa K, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Hidenori Toyoda, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Ariei S, Nishio K, <u>Kudo M</u>	FGF3/FGF4 Amplification and Multiple lung Metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Hepatology	57	1407-1415	2013



Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi K, Katsushima S, <u>Kudo M</u> , Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsunami H, Oketani M, Kumada H	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol	48	382-390	2013
Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, <u>Kudo M</u> , Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Izumi N, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M, Liver Cancer Study Group of Japan	Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm.	Liver Int	33	762-770	2013
Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, <u>Kudo M</u> , Mochizuki T	Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factors for development of hypervascular hepatocellular carcinoma.	Radiology	266	480-490	2013
Hagiwara S, <u>Kudo M</u> , Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka T, Matsumoto A, Tanaka E, Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada Y, Nishida N	Impact of peginterferon Alpha-2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B.	J Med Virol	85	987-95	2013
<u>Kudo M</u>	Early Hepatocellular Carcinoma: Definition and Diagnosis.	Liver Cancer	2(2)	69-72	2013
Matsui S, Kashida H, <u>Kudo M</u>	Senile systemic amyloidosis localized to the stomach.	Digest Endosc	25	468-469	2013

Mine H, Sakurai T, Kashida H, Matsui S, Nishida N, Nagai T, Hagiwara S, Watanabe T, <u>Kudo M</u>	Association of gankyrin and stemness factor expression in human colorectal cancer.	Dig Dis Sci	58	2337-2344	2013
Inaba Y, Kanai F, Aramaki T, Yamamoto T, Tanaka T, Yamakado K, Kaneko S, <u>Kudo M</u> , Imanaka K, Kora S, Nishida N, Kawai N, Seki H, Matsui O, Arioka H, Arai Y	A randomized phase II study of TSU-68 in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization.	Eur J Cancer	49	2832-2840	2013
Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, Asakuma Y, Sakurai T, Kashida H, <u>Kudo M</u>	Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers.	World J Gastroenterol	19	5706-5712	2013
<u>Kudo M</u>	[Preface] Chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma: update in 2013.	Digest Dis	31	405-407	2013
Nishida N, Iwamura S, Ida H, Hagiwara S, Kagioka Y, Minami Y, Maetani Y, Itoh K, <u>Kudo M</u>	Clinical and histological features of different types of Budd-Chiari syndrome: A Comparison of 4 cases.	Digest Dis	31	408-414	2013
Yada N, <u>Kudo M</u> , Chung H, Watanabe T	Autoimmune hepatitis and immunoglobulin G4-associated autoimmune Hepatitis.	Digest Dis	31	415-420	2013
Sugimoto K, Kim SR, Shamy AE, Imoto S, Ando K, Kim KI, Tanaka Y, Yano Y, Kim SK, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Takashi H, Hotta H, Hayashi Y, <u>Kudo M</u>	Factors of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy and mechanism of viral clearance.	Digest Dis	31	421-425	2013

Kim SR, Shamy AE, Imoto S, Kim KI, Sugimoto K, Kim SK, Tanaka Y, Hatae T, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Hotta H, <u>Kudo M</u>	Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotypes 2a and 2b and high viral load.	Digest Dis	31	426-433	2013
Sugimoto K, Kim SR, Shamy AE, Imoto S, Fujioka H, Kim KI, Tanaka Y, Yano Y, Kim SK, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Hatae T, Hotta H, Hayashi Y, <u>Kudo M</u>	Outcome of double-filtration plasmapheresis plus IFN treatment in non-responders to pegylated IFN plus ribavirin combination therapy.	Digest Dis	31	434-439	2013
Sakurai T, <u>Kudo M</u> , Watanabe T, Itoh K, Higashitsuji H, Arizumi T, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K, Nishida N, Fukumoto M, Fujita J	Hypothermia Protects against Fulminant Hepatitis in Mice by Reducing Reactive Oxygen Species Production.	Digest Dis	31	440-446	2013
Nishida N, <u>Kudo M</u>	Oxidative stress and epigenetic instability in human hepatocarcinogenesis.	Digest Dis	31	447-453	2013
Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Chiba T, <u>Kudo M</u>	Novel mouse models of hepatocarcinogenesis with stepwise accumulation of genetic alterations.	Digest Dis	31	454-458	2013
Nishida N, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, <u>Kudo M</u>	Reactive oxygen species induce epigenetic instability through the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in human hepatocarcinogenesis.	Digest Dis	31	459-466	2013
Tsuji N, Ishiguro S, Sasaki Y, <u>Kudo M</u>	CD-34 expression in noncancerous liver tissue predicts multicentric recurrence of hepatocellular carcinoma.	Digest Dis	31	467-471	2013

Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, <u>Kudo M</u>	Hypovascular hepatic nodules showing hypointense on the hepatobiliary phase image of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI to develop a hyper-vascular hepatocellular carcinoma: a nationwide retrospective study on their Natural course and Risk factors.	Digest Dis	31	472-479	2013
Minami Y, Hayaishi S, <u>Kudo M</u>	Radiofrequency ablation for hepatic malignancies: is the needle tract cauterization necessary for preventing iatrogenic bleeding?	Digest Dis	31	480-484	2013
Makino Y, Imai Y, Igura T, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Horii M, <u>Kudo M</u> , Murakami T	Usefulness of the extracted-overlay function in CT/MR-ultrasonography fusion imaging for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.	Digest Dis	31	485-489	2013
<u>Kudo M</u> , Osaki Y, Matsunaga T, Kasugai H, Oka H, Seki T, the Osaka Liver Cancer Study Group	Hepatocellular carcinoma in Child-Pugh C cirrhosis: prognostic factors and survival benefit of nontransplant treatments.	Digest Dis	31	490-498	2013
<u>Kudo M</u>	Alpha-fetoprotein-L3: Useful or Useless for Hepatocellular Carcinoma?	Liver Cancer	2(3-4)	151-152	2013
Sakurai T, <u>Kudo M</u>	Molecular link between liver fibrosis and hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	2(3-4)	365-366	2013
<u>Kudo M</u> , Shiina T, Moriyasu F, Iijima H, Tateishi R, Yada N, Fujimoto K, Morikawa H, Hirooka M, Sumino Y, Kumada T	JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver.	J Med Ultrason	40	325-357	2013

Kagawa Y, Okada M, Yagyū Y, Kumano S, Kanemitsu M, <u>Kudo M</u> , Murakami T	Optimal scan timing of hepatic arterial-phase imaging of hypervascular hepatocellular carcinoma determined by multiphase fast CT imaging technique.	Acta Radiol	54	843-850	2013
Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, Ichida T, <u>Kudo M</u> , Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, Yamamoto K, the Liver Cancer Study Group of Japan	Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan.	Brit J Cancer	109	1904-1907	2013
Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, <u>Kudo M</u> , Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Lowenthal SP, Lanzaone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E, for the SUN1170 HCC Study Group	Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial.	J Clin Oncol	10; 31	4067-4075	2013
Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Avina JR, <u>Kudo M</u> , Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng AL	Brivanib versus Sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized Phase 3 BRISK-FL study.	J Clin Oncol	1; 31	3517-3524	2013

Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, <u>Kudo M</u> , Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc, JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW	Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who failed or were intolerant to sorafenib: or for whom sorafenib failed results from the randomized phase 3 BRISK-PS study.	J Clin Oncol	1; 31	3509-3516	2013
Lencioni R, <u>Kudo M</u> , Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, Geschwind JF, Guevara LL, Papandreou C, Takayama T, Yoon SK, Nakajima K, Lehr R, Heldner S, Sanyal AJ	GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNIB): second interim analysis.	Int J Clin Pract		1-9	2013
Nishida N, <u>Kudo M</u> , Nishimura T, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Yokomichi N, Nagasaka T, Goel A	Unique association between global DNA hypomethylation and chromosomal alterations in human hepatocellular carcinoma.	Plos One	8(9)	e72312	2013
Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, <u>Kikuchi Y</u> , Yanase M, Oka S.	Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection.	PLOS ONE	Volume 9	e87596	2014
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, <u>Sakamoto M</u> ,	Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C	J Med Virol	85 ( 3 )	449-458	2013

Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N.					
Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N.	Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression	J. Virol.	87	12541-12551	2013
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子 実地診療での臨床応用のすすめかた	Medical Practice	30 (2)	323-328	2013
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎硬変における抗ウイルス療法	Modern physician	33 (4)	454-458	2013
坂本穰、榎本信幸	ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン療法の治療成績と発癌リスクを考慮した新規治療法への展望	消化器内科	56 (4)	437-442	2013
坂本穰、榎本信幸	発癌リスクと治療反応性を考慮したC型肝炎の最新治療	消化器内科	57 (3)	379-384	2013
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎診療 up-to-date、発癌リスクと新規治療法	診断と治療	101 (9)	1277-1282	2013
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎の自然経過と発癌リスク	成人病と生活習慣病	43 (11)	1310-1315	2013
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎ウイルスと治療	HIV感染症とAIDSの治療	4 (2)	55-59	2013
坂本穰、榎本信幸	プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異と意義	肝胆膵	67 (6)	893-898	2013

坂本穰、榎本信幸	B型肝炎のインターフェロン治療: sequential therapy を含めて	Phama Medica	31 ( 12 )	49-52	2013
Shirasaki T, Honda M, <u>Shimakami T</u> , Horii R, Yamashita T, Sakai Y, Sakai A, Okada H, Watanabe R, Murakami S, Yi M, Lemon SM, Kaneko S.	MicroRNA-27a regulates lipid metabolism and inhibits hepatitis C virus replication in human hepatoma cells.	J Virol	87	5720-86	2013
Spaniel C, Honda M, Selitsky SR, Yamane D, <u>Shimakami T</u> , Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM.	microRNA-122 abundance in hepatocellular carcinoma and non-tumor liver tissue from Japanese patients with persistent HCV versus HBV infection.	PLoS One	8	e76867	2013
Honda M, Shirasaki T, <u>Shimakami T</u> , Sakai A, Horii R, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Okada H, Murai K, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S.	Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin 28B genotypes.	Hepatology	in press	in press	2013
Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, Shinkai N, <u>Watanabe T</u> , Poovorawan Y, Tanaka Y.	Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in thai population.	PLoS One	9(1)	e86007	2014
Matsuura K, <u>Watanabe T</u> , and Tanaka Y.	Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine.	J Gastroenterol Hepatol.	29(2)	241-9	2014



Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM, Mandour MF, Abdou MM, Matsuura K, <u>Watanabe T</u> , Tanaka Y.	Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4.	Liver Int.	in press	doi: 10.1111/liv. 12321. PMID: 24102823	2013
<u>Watanabe T</u> , Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Hamada-Tsutsumi S, Yoshida S, Tanaka Y.	Hepatitis C Virus Genotype 2 May Not Be Detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, Version 1.0.	J Clin Microbiol.	51(12)	4275-4276	2013
Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, <u>Watanabe T</u> , Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y.	Application of a Newly Developed High-Sensitivity HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Patients with HBsAg Seroclearance.	J Clin Microbiol	51	3484-3491	2013
Wong DK, <u>Watanabe T</u> , Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF.	Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese.	PLoS One	8	e66920	2013
Arata S, Nozaki A, Takizawa K, Kondo M, Morimoto M, Numata K, Hayashi S, <u>Watanabe T</u> , Tanaka Y, Tanaka K.	Hepatic failure in pregnancy successfully treated by online hemodiafiltration: Chronic hepatitis B virus infection without viral genome mutation.	Hepatology Res	43(12)	1356-60	2013
吉岡健太郎、橋本千樹、川部直人、原田雅生、西川徹、市野直浩、刑部恵介	FibroScan を用いた治療後肝硬度変化の測定	肝胆膵	67(6)	1059-1064	2013
K. Hayashi, Y. Katano, H. Masuda, Y. Ishizu, T. Kuzuya, T. Honda, M. Ishigami, A. Itoh, Y. Hirooka, I. Nakano, T. Ishikawa, F. Urano, <u>K. Yoshioka</u> , H. Toyoda, T. Kumada and H. Goto	Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B	Hepatology Res	43(6)	580-8	2013

<u>K. Yoshioka</u>	What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area?	J Gastroenterol	48(8)	996-7	2013
<u>K. Yoshioka</u>	How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography?	Hepatol Res	43(2)	182-4	2013
Tamaki Y, Nakade Y, Yamauchi T, Makino Y, Yokohama S, Okada M, Aso K, Kanamori H, Ohashi T, Sato K, Nakao H, Haneda M, <u>Yoneda M.</u>	Angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents hepatic carcinoma in rats with nonalcoholic steatohepatitis.	J Gastroenterol	48(4)	491-503	2013
Yotsuyanagi H, <u>Ito K.</u> , Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K.	High Levels of Hepatitis B Virus After the Onset of Disease Lead to Chronic Infection in Patients With Acute Hepatitis B.	Clin Infect Dis	57(7)	935-42	2013
Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, Sakamoto M, Kage M, Mizokami M, Narimatsu H.	A Serum A"sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis.	Sci Rep	3	1065	2013
Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, <u>Ito K.</u> , Masaki N, Mizokami M, Shibuya T.	Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype.	J Infect Chemother	19(1)	63-69	2013
<u>Ito K.</u> , Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Krino Y, Takikawa Y, Saito t, AraseY, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura	Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japnaese adults.	Hepatology	59(1)	89-97	2014

T, Ichida T, Toyoda H, <u>Yoneda M</u> , Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Meshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group.					
Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, <u>Ito K</u> , Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M.	Ex vivo induction of IFN- $\lambda$ 3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.	J Gastroentero	49(1)	126-37	2014
<u>Yoneda M</u>	Is the measurement of serum cytokeratin-18 useful for diagnosis or screening nonalcoholic steatohepatitis?	Hepato Res (in press).			
Nakade Y, <u>Yoneda M</u>	Prognostic factors for Regression from impaired glucose tolerance to Normal Glucose Regulation in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease.	Intern Med (in press)			
Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, <u>Ishigami M</u> , Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.	Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B.	Hepato Res	43	580-588	2013

田中弘教, 飯島尋子	造影超音波検査 - 厚生労働省有井班の診断アルゴリズムを含めて - .	臨床と研究	90	188-93	2013
飯島尋子	超音波造影剤による肝腫瘍診断	Mebio	30	39-45	2013
田中弘教, 池田直人, 岩田一也, 高嶋智之, 楊和典, 石井昭生, 坂井良行, 會澤信弘, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 西口修平, 飯島尋子	穿刺針ナビゲーションシステム VirtuTRAXTM 安全使用のための短縮クリップ法 .	肝臓	54	291-3	2013
田中弘教, 飯島尋子	肝細胞がんの Vascular Invasion-画像診断から脈管浸潤の限界にせまる - .	肝胆膵	66	935-40	2013
Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S.	Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	20	234-42	2013
Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirlu R, Tanaka H, Iijima H, Saito H, Ebinuma H, Lupsor M, Badea R, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Marinelli S, D'Onofrio M, Gallotti A, Salzl P, Popescu A, Danila M.	The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study.	Dig Liver Dis.		Epub ahead of print	2013
Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama	Value of Highly Sensitive Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein for Prediction of Hepatocellular Carcinoma	Dig Dis Sci.	58	2406-12	2013

T, Kokudo N, Yamamoto M, <u>Iijima H</u> , Aoyagi Y.	Recurrence After Curative Treatment.				
Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Kunihiro H, You K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, <u>Iijima H</u> , Nishiguchi S.	Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices.	Ann Hepatol.	12	471-8	2013
Tanaka H, <u>Iijima H</u> , Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S.	New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography.	J Gastroenterol.		Epub ahead of print	2013
飯島尋子, 井倉技, 中山晴夫, 小林正宏, 熊田博光, 井廻道夫.	血清アルブミン濃度が軽度～中等度に低下した肝硬変患者の QOL に及ぼすリーバクト R 配合顆粒の影響.	Medicine and Drug Journal.	49	127-39	2013
Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, <u>Iijima H</u> , Talwalkar JA.	Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis.	Clin Gastroenterol Hepatol.		Epub ahead of print	2013
Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, <u>Iijima H</u> , Nishiguchi S.	Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C.	J Gastroenterol.		Epub ahead of print	2013

Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, <u>Iijima H</u> , Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M.	Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors.	Dig Dis.	31	472-9	2013
Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, <u>Aizaki H</u> , Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S.	CV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- $\beta$ type I receptor.	Sci Rep.	22	3243	2013
Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, <u>Aizaki H</u> , Sugawara F, Wakita T.	Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives.	Biochem Biophys Res Commun.	440	515-20	2013
Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, <u>Aizaki H</u> , Wakita T.	Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID).	J Biol Chem.	288	31715-27	2013
Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, <u>Aizaki H</u> , Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T.	Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2.	PLoS Pathog.	9	e1003589	2013

Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, <u>Aizaki H.</u>	Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro.	PLoS One.	18	e68992	2013
Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, <u>Aizaki H.</u> Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T.	Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice.	Gastroenterology.	145	447-55	2013
Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, <u>Aizaki H.</u> 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
Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, <u>Aizaki H.</u> 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