

肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、わが国の肝炎状況に対処するために、肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究を実施し、政策の企画立案、基準策定のための基礎資料や、施策に科学的根拠を与えるための成果の獲得をめざし、ウイルス肝炎排除への方策を提示する。この目的のため、

1) 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究、2) 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究、3) ウイルス肝炎排除への道程に関する研究、の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学各分野の専門家の参加を得て組織的に実施する。

a. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究【モニタリング】

1) 長崎県小離島におけるHCVキャリアのmicro-eliminationを目指した取組み(山崎一美)

長崎県小離島（人口4,651人）において、全住民を対象にC型肝炎ウイルス抗体を用いたスクリーニングを行った。1990年から開始し受診者は実人数で5,632人に達しほぼ全住民のスクリーニングが行われた。このうち79名のC型肝炎罹患患者を確認し、医療機関へ紹介した。2020年までの最終転帰について、転居者19名を除いて検討した。死亡例は53例（肝疾患関連死は18例（30%）、他病死35例（58.3%））。生存例は7例（11.7%）であった。生存中の7例は全員抗ウイルス療法にてSVRとなっていた。つまり、2020年当該地域のC型肝炎ウイルスキャリア患者は存在しない。

2) 肝炎ウイルス検査(opportunistic screening)で検出されたHBVキャリアのgenotypeに関する研究(田中純子研究代表, 山崎一美)

長崎県五島列島の上五島地域では、人口約2.4万人の全住民を対象としたHBs抗原検査によるスクリーニングを1977年に導入した。出生1991年以降の住民からの陽性者はゼロとなりマイクログエリミネーションが始まっている。一方、このスクリーニングによりHBs抗原陽性と判定されたHBV持続感染者(キャリア)に対しては、上五島病院附属奈良尾医療センターにて経過観察及び治療介入を行っている。

本研究では、同地域で見出された全HBVキャリアの血清を対象にHBVDNAの部分配列およびHBV genotypeを解析し、同地域における分布を明らかにすることとHBVキャリアの肝病態の推移との関連を明らかにすることを目的とした。なお、この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った（広島大学 第E-1244号）。

以下のことが明らかとなった。

1. 1980年から2017年の期間に長崎県五島列島の上五島地域の医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs抗原陽性と判明した成人951名のうち、916名（男526名、女390名

)の保存血清を対象とした。916例の Real time PCR によるウイルス量は、 1.0×10^8 copy/ml 以上が 191 例と最も多く、中央値 4.35×10^4 copy/ml であった。

2. HBs 抗原陽性であった 916 例中、Sequence 解析が可能であった 797 例 (SP 領域: 700 例、S 領域: 97 例) において、96.2% (767/797 例) が Genotype C、3.4% (27/797 例) が Genotype B、0.4% (3/723 例) が Genotype A に属した。先行文献との比較では九州の内訳とほぼ同等であった。
3. SP 領域における Sequence 解析が可能であった 700 例のうちランダムに選出し Full-Sequence 解析を試み、現時点で 52 例の Full-Sequence が得られた。Genotype A の 1 例はスペイン株と最も近縁であった。Genotype C の 51 例は SP 領域の系統樹では C2 に集積がある他 C1-C14 まで多様に分布していたが、Full-Sequence の系統樹では全例 Genotype C2 であり、31 例(7 例、8 例、16 例: 3 か所)で集積が認められた。16 例の集積は本研究で得られた他の株と系統樹上別の枝に独立して存在することが分かった。島内という狭い地域以上により、五島列島の全住民から拾いあげられた HBV 株の 96.2% が Genotype C であることが明らかとなり、さらに Full-Sequence 解析により Genotype C の株はサブタイプがほぼ全例 C2 であること、島内という狭い地域で発生した感染集団であることが強く示唆された。

今後はウイルス遺伝子学的特性と臨床診断による病態との関連性について検討を行っていく予定である。

3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (「献血者における B 型肝炎ウイルスの水平感染の頻度」を含む) (佐竹正博)

【HCV】今日、輸血用血液の HCV に関する安全性は極めて高い。しかしながら、輸血に原因が求められない HCV 感染例が毎年 20~40 例血液センターに報告される。これらの例では、何らかの医療手技が HCV 感染を起こした可能性がある。某医療機関の協力を得て、入院患者の入院時と退院後の検体を収集し、同一の方法で HCV 抗体検査を継続している。これまで 1,254 人の退院後の検査を終え、41 人の退院後陽性検体を見出したが、明らかな陽転例はまだ見つかっていない。症例数がまだ少ないため結論を出すには至っていない。

【HBV】2014 年 7 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 4 年 9 か月の間に、複数回献血をした献血者の HBV 関連検査データをフォローし、期間内での新規感染の有無を調べた (過去から見た前方視的コホート調査)。その結果、HBV 感染リスクの高い行為をせず、肝炎の症状の自覚もなく、さらに HBV ワクチン接種もしていない人々の集団においては、20 歳代では男女それぞれ HBV 感染率は 10 万人年あたり約 7 件、10 歳台で 5~6 件、20 歳代以後は漸減すると推定された。日本人がすべてこの HBV-naïve の条件に当てはまるとすると、15 歳から 69 歳の年齢層の男女合わせて、1 年間に約 3 千人の新規 HBV 感染が起きていると推定された。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析 (相崎英樹)

代表者の疫学研究より見出された、自身が肝炎ウイルス検査陽性なことを知りながら肝疾患専門医療機関を受診しない陽性者が多く存在する問題について、毎年郵送による受診勧奨を行ったところ、多くの陽性者を肝疾患専門医療機関に受診させることに成功した。一方、残存キャリア数の推定を行ったところ、B 型、C 型いずれも減少傾向にあるものの、B 型では 60 歳以上、C 型では 70 歳以上の高齢者がキャリアとして多く存在することが問題として見出された (本研究は広島大学田中純子先生、日赤医療センター佐竹正博先生と共同で行われた)。

5) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析— (田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

岩手県において、1986 年 4 月から 2020 年 3 月までの間に、HBs 抗原検査を受診した 637,294 人 (出生年 1914 年~1989 年) の HBs 抗原陽性率は、1.78 % であった。出生年別に見ると、

1917 年出生群 (4.51 %)と団塊世代である 1944 年出生群 (2.42 %) にピークが認められた。1944 年出生群以降 HBs 抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の 2 つのピークより低率ながら、1968 年出生群 (1.75%) に 3 つ目のピークが認められた。1968 年出生群以降では再び減少に転じ、B 型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業を岩手県全県で実施した 1986~1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.08% (95%信頼区間 0.00%~0.16%) まで低下していることが明らかになった。

一方、HBs 抗体検査を受診した 268,880 人 (出生年 1911 年~2000 年) の HBs 抗体陽性率は、22.49%であった。1940 年までの出生群では、30%以上の HBV 感染既往者がいたが、1991~2000 年出生群の HBs 抗体陽性率は 2.92% (95%信頼区間 2.40%~3.43%) まで低下しており、HBV 水平感染の率は減少を続け現在は極めて低率であると推測された。

また、1996 年 4 月から 2020 年 3 月までの間に HCV 検査を受診した受診者総数は、528,214 人 (出生年 1922 年~1989 年) で HCV キャリア率は 0.56%であった。

1922~1930 年出生群の HCV キャリア率は 1.72% (95%信頼区間 1.56%~1.88%) であったが、減少を続け 1981~1989 年出生群の HCV キャリア率は 0.01% (95%信頼区間 0.00%~0.02%) と、極めて低率であった。

6) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

C 型肝炎ウイルス検診のために設定された「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2013 年度から「HCV 抗原検査」を削除し改訂された。

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」において、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として推奨されたルミパルスプレストオーソ HCV (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) について、HCV 検査を受診した 162,201 例の判定振り分けにより検証した。HCV 抗体陽性率は 0.40%、HCV 抗体「高力価群」(判定理由①) の 227 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった(判定理由②) 47 例、の計 274 例 (0.17% 274/162,201) が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT 実施率は 0.26% (427/162,201) であった。

HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 33 例認められたが、自記式問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」は、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。

7) 検診受診者を対象とした B 型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について(田中純子研究代表, 小山富子)

2012 年度に岩手県予防医学協会が行った検診の受診者 9,431 人の保存血清を対象として、CLIA 法による HBs 抗原・抗体の測定に HBc 抗体の測定を加え、同集団における HBV 暴露率を男女別・出生年別に算出した。

HBs 抗原陽性または HBc 抗体陽性の HBV 暴露率は全体で 17.47%であった。男性の HBV 暴露率は 18.40%、女性の HBV 暴露率は 16.48%と男性が高い傾向が認められた。男女共に出生年 1913 年~1930 年群の暴露率が最も高く、出生年が進むに従い低下した。

HBs 抗体陽性率は全体で 17.01%であった。出生年 1941 年~1950 年以降群で男性に比べ女性の陽性率が高いものの、HBV の感染既往である「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陽性率」をみると男女間に差がないことが分かった。

一方、HBV ワクチンによる獲得抗体である可能性が高い「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性群」をみると、出生年 1941 年～1950 年以降群で女性が男性より高率で、また出生年が進むに従い陽性率が上昇する傾向が認められた。

このことにより、出生年 1941 年～1950 年以降群で、女性の HBs 抗体陽性率が男性に比べ高い理由は、当該出生年の女性の感染機会の増加を意味するものではなく、女性の HBV ワクチンによる獲得抗体の率が男性に比べ高いためであると考えられた。

b. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 国内の透析施設における C 型肝炎状況と感染対策（ガイドライン改訂含む）（菊地勤）

わが国の透析患者の HCV 抗体陽性率は、平成 27 年が 6.2%、平成 29 年が 5.2%、平成 30 年が 4.7%と、1 年間に 0.5%の割合で陽性率が低下していきながら依然として高率である。そして、平成 30 年の HCV 抗体陽性者における HCV RNA 陽性率は 37.5%であり、無治の HCV 抗体陽性透析患者の HCV RNA 陽性率が 75%程度であることを勘案すると、HCV RNA 陽性者の約 50%に抗ウイルス療法が施行されていると推定される。更なる抗ウイルス療法の普及には、透析領域で広く認知されている「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」の改訂を行い、HCV 感染透析患者の治療について記載することが必要と考えられた。このガイドラインの 5 訂版を令和 2 年 4 月 30 日に発行して、透析患者に対する DAA 治療の記載を行った。今後は透析施設からの HCV 撲滅をめざして、ガイドラインの啓発を行い、肝臓専門医への紹介、その後の治療の推進に繋げていく。

2) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討～HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価～（日野啓輔, 仁科惣治）

【目的】日本肝臓学会評議員を対象にしたアンケート調査によれば、「HBs 抗体が低下した医療従事者に対する HB ワクチンブースター接種」について「必要」と考える回答が 63%と多く、このうち 93%では HBs 抗体価 10mIU/mL 未満でブースター接種が実施されていた。このアンケートを実施した日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループからは、HB ワクチン接種の数年後に HBs 抗体価が低下し、急性肝炎を発症した症例や急性肝炎からキャリア化した症例の報告もあることから、「HBs 抗体価 10mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチン追加接種が望ましい」と考えられている。

【方法】2012 年 10～2019 年 4 月に HB ワクチン接種後採血で HBs 抗体陽性化（10mIU/mL 以上）した当施設職員のうち、その後の感染事故の機会（経過観察時）で HBs 抗体を測定された者 127 例に対して、HBs 抗体価低下量およびその関連因子（年齢、性別、ワクチン投与後からの経過観察期間、投与されたワクチンの種類、ワクチン投与後の HBs 抗体価）を解析した。

【結果】HB ワクチン投与後の HBs 抗体価で 2 群（①10-100mIU/mL, ②100mIU/mL 以上）に分けて比較を行った結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化（<10mIU/mL）率は、①19%（19 例/99 例）に対して、②25%（7 例/28 例）であり有意差は認められなかった。HBs 抗体価低下量は、①12.7mIU/mL（平均値）<②211.5mIU/mL（平均値）と、HB ワクチン投与後の HBs 抗体価が高い方が有意に高かった。

また、HB ワクチン投与後からの経過観察期間で 3 群（①2 年以内, ②2-4 年, ③4 年以上）に分けて比較した結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化（<10mIU/mL）率は、①17%（9 例/52 例）、②19%（9 例/47 例）、③25%（7 例/28 例）であり有意差は認められなかった。HBs 抗体価低下量は、①86.3mIU/mL（平均値）、②106.2mIU/mL（平均値）、③95.3mIU/mL（平均値）と、経過観察期間と HBs 抗体価低下量との関連性は認められなかった。

一方で、HB ワクチン投与後は、ワクチン接種後の HBs 抗体価や経過観察期間にかかわらず、一部には HBs 抗体価が低下しない症例も存在することが明らかとなった。さらに、HBs 抗体価低下量に及ぼす独立した関連因子は認められなかった。

尚、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した 20 例に対して HB ワクチンブースター接種（1 回）が実施されたが、全例 HBs 抗体陽転化が確認された。

【結語】HB ワクチン接種後に HBs 抗体陽転化した症例においても、定期的な HBs 抗体のモニタリングが必要であると考えられる。HB ワクチン接種後の経過観察期間における HBs 抗体価の低下の有無は、その後の長期的な HBs 抗体モニタリングの必要性の判定に有用である可能性がある。HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した症例に対しての HB ワクチンブースター接種の有効性を確認できた。

3) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

治療法の進歩により抗ウイルス療法が提供された C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）キャリアのほとんどの症例で HCV の排除が可能となったが、医療機関を受診しなくては治療が受けられないため、医療機関未受診者や通院中断者の対策が必要となる。そこで、今回、当県における HCV elimination の現状と、さらなる elimination に向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題について検討を行った。まず、当県における HCV elimination の状況についてみると、1) HCV 陽性率は 2010 年 0.74%、2019 年 0.58% であった。2) 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率および推定 HCV キャリア数は 2009 年に比較して 2019 年は 9 医療圏すべてで減少していた。県全体でも 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率は 2009 年 0.76%、2019 年 0.33% であった。また、推定 HCV キャリア数は 2009 年 4,735 人、2019 年 2,227 人であった。2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い HCV が排除された 40～74 歳の HCV キャリア数は 2,313 人と推定された。3) S 町におけるアンケート調査で、抗ウイルス療法を受けた HCV キャリアは増加していた。また、S 町が新 40 歳に対して無料で行なっている HCV 検査の陽性率の推移は年々減少しており、さらに、肝がん死亡率の推移は対人口 10 万人あたりの死亡率、標準化死亡比ともに減少傾向にあった。さらなる elimination に向けた、現状と課題についての検討では、1) 40～74 歳の HCV 抗体検査未受検率は 42% で、2) 2012～2018 年度における肝炎検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況は 60.7% が受診、39.3% が未受診であった。3) HCV キャリア追跡調査での通院状況の検討では年々「来院せず」が増えていた。当県における HCV elimination は進みつつあるが、医療機関未受診者や通院中断者へ受診を促す方法を検討し、アプローチしてゆく必要がある。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

本邦では平成 14 年度以降、老人保健事業及び健康増進事業等により肝炎ウイルス検診の受検を推奨してきたが、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過は不明である。石川県では、平成 14 年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを肝炎患診療連携拠点病院である金沢大学附属病院が行ってきた。今回このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を特に抗ウイルス療法導入状況を中心に解析した。

同連携参加者 1557 名中、HBs 抗原陽性 535 名、HCV 抗体陽性 494 名を対象とした。HBs 抗原陽性者の平均観察期間は 6.4 年であった。2019 年 3 月末時点で、無症候性キャリア 384 名（71.8%）、慢性肝炎 133 名（24.9%）、肝硬変 18 名（3.3%、代償性 15 名、非代償性 3 名）、核酸アナログ製剤投与中が 90 名（15.2%）であった。そのうち 78 名（86.7%）が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。HCV 抗体陽性者の平均観察期間は 8.2 年で、2019 年 3 月末時点で、慢性肝炎は 427 名（86.4%）、肝硬変 67 名（13.6%、代償性 46 名、非代償性 21 名）であった。また 378 名（76.5%）が抗ウイルス療法を実施済みで、そのうち 239 名（63.2%

)が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。抗ウイルス療法が実施された患者と、未実施の患者の臨床背景を比較したところ、未実施の患者は、実施された患者に比べて、初診時、有意に高齢、FIB4が高値、血小板数、トランスアミナーゼが低値であった。抗ウイルス療法が実施された378名中270名(71.4%)が、少なくとも1回は肝炎治療費助成制度を利用していた。ウイルス駆除は、340名(68.8%)で達成され、そのうち221名(65%)が直接作用型抗ウイルス薬によるものであった。非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が154名(31.2%)であった。これらの結果は、今後の抗ウイルス療法の効果的な導入および肝炎治療費助成制度の有効利用を促進する上で重要と考えられた。

5) *肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)*

(1)入院前から患者に介入し、スムーズな入退院を支援するために用いられる「Patient Flow Management (PFM)」システムに、入院前に行われる肝炎ウイルス検査結果を適確に患者と主治医に通知する仕組みを組み込み、陽性者の専門医への受診に結び付くかどうかの検証を行った。(2)PFMシステムへの組み入れにより、肝炎ウイルス陽性患者の未受診率が、41%から15%へ顕著に減少した。(3)治療開始したHCV陽性者の受診に至る経路のうち、「院内他科からの紹介(院内連携)」の割合は、肝疾患連携拠点病院(東京医科大学茨城医療センター)で10%であったのに対し、県内市中基幹病院では約30%と多かった。(4)同様のシステムを県内の病院に広く展開する事で、受療率の向上に結びつくと期待される。(5)茨城県における肝炎治療医療費助成金を受給されたHCV陽性者9,059名を、出生年齢別に集計した。(6)受給者数は、昭和22年生まれをピークに概ね昭和16~37年生まれの間で200件を超えていた。(7)昭和14~28年生まれにおいて、推定HCV陽性者数推定HCV陽性者数と受給件数が概ね一致していた。(8)上記より若年層では、概ね、受給件数が推定数を上回り、より高年齢層では、推定者数に対して受給件数が大きく下回った。(9)C型肝炎については陽性率が高い50~60歳代を中心に、院内・地域医療連携を活用しながら、治療に結び付ける取り組みが望まれる。

6) *B型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究(保坂哲也)*

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤(NA)投与により肝発癌は抑制されるものの、完全に無くなるわけではなく、本研究において肝発癌リスクに応じたフォローアップと、リスクを軽減させる対策を確立する。

7) *岐阜県におけるウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の状況・取り組み(清水雅仁, 杉原潤一)*

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握することを目的として、2008年(平成20年)よりウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況について調査を継続している。B型肝炎に関しては、治療ガイドラインに基づいた核酸アナログ製剤投与を主とする治療が全世代で行われているが、2020年の新規申請件数は前年までと比較し低下していた(2019年16.1件/月、2020年7.6件/月)。C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療(DAA)の助成件数も2020年は低下していたが(2019年21.8件/月、2020年10.2件/月)、その原因としてはCOVID-19の影響もあると考えられた。2014年10月から2020年9月までにDAA治療助成が行われたC型肝炎3610例の病型は、慢性肝炎が83.9%、代償性肝硬変が15.4%、非代償性肝硬変が0.7%であった。ソフォスブビル・ベルパタスビルの助成申請は岐阜県全体で28例(2020年9月まで)であり、投与例の病型は非代償性肝硬変が89.3%(25例)、DAA非治癒再治療が10.7%(3例)であった。また2018年12月から2020年11月までにおける岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は7件(予想件数:114件)であった。

8) *HCVに起因する非代償性肝硬変症に対するDAA導入後の肝予備能の変化に対する研究およびDAAによる初発肝癌根治後の再発頻度の検討(鳥村拓司)*

我々は、本年度は C 型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果、安全性、および肝予備能や臨床症状の改善に関する検討と、肝細胞癌を根治したのちに DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスを駆除した症例における肝細胞癌の多中心性再発の頻度およびその特徴に関し検討した。ソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果に関する検討では、Child-Pugh class A:2 例、B:24 例、C:6 例、合計 32 例の治療症例のうち全例が SVR12 を達成した。肝機能のうち AST, ALT, アルブミンは有意に増加し、AFP は減少した。また、治療終了後 24 週まで観察可能であった 19 例では、治療終了後 12 週から 24 週までアルブミン値と PT の持続的な改善を認めた。肝予備能の改善に関しては、評価しえた 28 例中 10 例がスコアで 1 点、6 例が 2 点、2 例が 3 点の改善を認めた。しかし、9 例で改善がなく、1 例は悪化を認めた。治療前に胸・腹水を認めた 16 例のうち 7 例で軽快し、肝性脳症を認めた 9 例のうち 4 例で脳症の軽快がみられた。次に、肝細胞癌を根治したのちに DAAs を導入しウイルスを駆除した症例における肝細胞癌の多中心性再発に関する検討は、ミラノ基準内で初発肝癌に対し肝切除術もしくはラジオ波焼灼療法にて根治を行った後に、DAAs にて C 型肝炎ウイルスを駆除した症例 43 例と対照として初発肝癌に対し根治術を施行後 DAAs やインターフェロンを使用しなかったか使用してもウイルス駆除ができなかった症例 442 例を用いて行った。根治術後に DAAs でウイルスを駆除された症例での肝癌再発率は、ウイルスを駆除されなかった症例に比べて優位に低かった。この結果は、患者背景をプロペンシティブスコア マッチにより合わせても同様の結果であった。肝癌の再発に関与する因子は、多変量解析にてウイルスが駆除されていないことと事前にインターフェロン治療をされていないことが抽出された。さらに、DAAs でウイルスを駆除した症例と駆除されなかった症例での肝癌再発の特徴に関しては、ウイルスを駆除した症例の方が肝予備能良好で、再発した腫瘍数が少なく、再度根治術が可能な症例が多く、肝癌死症例も少なかった。

9) C 型肝炎ウイルス排除後に初発した肝細胞癌の特徴と予後(豊田秀徳)

大垣市民病院および協力研究施設 14 施設において、C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する経口抗ウイルス療法 (DAA) 施行前には肝細胞癌 (HCC) の既往がなく、抗ウイルス療法により HCV 排除 (SVR) がなされた後に肝細胞癌が初発で発生した症例を集積し、従来の HCV 持続感染中に発生した肝細胞癌とその特徴・予後を比較した。当院を加えた 15 施設からの SVR 後初発 HCC は 181 例であった。これを 2011~2015 年に大垣市民病院・愛媛県立中央病院で HCV 持続感染中に発生した HCC 中、残存肝機能が Child-Pugh class A であった 215 例と比較すると、HCC のサーベイランス下で発見された HCC は SVR 例で 178/181 例 (98.3%)、HCV 持続感染例で 127/215 例 (59.1%) と前者で有意に高かった ($p<0.0001$)。サーベイランス下で発見された HCC に限定して比較したが、診断時の HCC は SVR 例で有意に腫瘍径が小さく、単発例の割合が高く、AFP 低値とより早期な症例が多かった。また診断時の肝機能は SVR 例で有意に良好であった。初発 HCC 診断後の生存率を見ると、SVR 例で有意に高く ($p<0.0001$)、propensity score matching で両群の腫瘍進行度・肝機能を揃えても同様であった ($p=0.0174$)。多変量解析では、SVR は HCC 治療後の高い生存率に有意に関連した ($p<0.0001$)。一方、根治治療例における治療後再発率は両群間で差を認めなかった ($p=0.7484$)。初発診断時と再発時の肝機能を ALBI score で比較すると、SVR 例では再発時の ALBI score は初発時より低く肝機能が改善しているのに対し、HCV 持続感染例では再発時に肝機能は悪化していた。この結果再発に対して根治治療が施行できた割合は SVR 症例で有意に高く ($p=0.0008$)、その後の生存率は有意に良好であった ($p=0.0087$)。

10) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民健診を用いた検討(田中純子研究代表)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は食生活の変化、肥満人口の増加を背景に増加し、世界的な公衆衛生上の問題となっているが、NAFLD の疫学的実態およびその自然史については未だ解明されておらず、効果的な疾病対策の構築が世界的に遅れている。NAFLD の有病率については、国や地域による差異があり、アジア 27.4%、中東 31.8%、北米 24.1%、南米 30.5%、欧州 23.7%、アフリカ 13.5%と報告されている。

NAFLD の診断においては、アルコール性肝障害は除外する必要がある、飲酒の上限はエタノール換算男性 30g/日、女性 20g/日が基準である。しかし、そもそも、一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率や罹患率、および関連するリスク因子についてはこれまで十分明らかになっていない。

また、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver: NAFL) と進行性で肝硬変や肝癌の発生母地にもなる非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) の鑑別および線維化のステージ診断に、非侵襲的に線維化進行例を拾い上げる有用なスコアリング方法として、FIB-4 index などの利用が推奨されている。しかし、FIB-4 index が一般集団においてどのような分布を示すのかは未だ明らかではなく、またエコーにて脂肪肝を認める集団における FIB-4 index の分布についても日本国内でのエビデンスデータは乏しい。

本研究では日本の大規模検診受診者コホートデータを解析し、①一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率・罹患率および関連するリスク因子 ②健診エコー受診者および NAFLD 集団における FIB4-index 値の分布 を明らかにすることを目的とした。

その結果、以下のことが明らかとなった。

1. ①公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構 2013 年 4 月-2018 年 7 月 (5 年間) ②公益財団法人 岩手県予防医学協会 2008 年 4 月-2019 年 3 月 (11 年間) の全健診受診者、合計 856,296 人分 (実人数) の匿名化された健診データより、HBV、HCV 感染者 1,877 人、飲酒量不明 34,391 人、健診エコー受診なし 774,358 人を除いた 75,670 人を対象とし、脂肪肝有病率を算出した。
2. 健診エコーを受診全体者の 27.7% (20,994/75,670, 95%CI ; 27.4-28.1) に脂肪肝が認められた。そのうち 85.8%が非飲酒者であるため、健診エコー受診者全体 75,670 人からみると、23.7% (17,969 人) が NAFLD と考えられた。
3. 非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別の脂肪肝有病率はそれぞれ、27.6% (95%CI; 27.2-27.9) 、28.5% (27.5-29.5) 、28.0% (26.0-29.9) であった。
4. 脂肪肝罹患率については、非飲酒者 3,084/10 万人年 (2,997-3,172)、中量飲酒者 3,754/10 万人年 (3,481-4,042)、多量飲酒者 3,861/10 万人年 (3,295-4,497)であることを明らかにした。脂肪肝罹患リスク因子については、多変量解析の結果から、飲酒量は有意に関連する因子ではなく、肥満がもっとも強く関連する独立因子であることが明らかとなった (AOR 2.4, 95%CI 2.3-2.6)。糖尿病合併は 1.5 倍 (1.3-1.7)、男性は 1.5 倍 (1.4-1.6)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.3 倍 (1.2-1.4) 脂肪肝罹患リスクが高いことが示された。脂肪肝は可逆性のある疾患であるため、一般集団における治癒率についても今後検討していく必要がある。
5. 健診エコー受診者集団における FIB-4 index は高齢群ほど高値に分布し、60 代では 3.8%、70 代では 16.4%が肝線維化高リスクとされる 2.67 以上に該当した。一般集団における FIB4-index には、年齢因子が与える影響が大きいことが示唆された。FIB4-index の計算式には年齢が含まれているため、年齢に応じて診断率が変わることがこれまでも報告されている。FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いるべき指標であり、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

6. 健診エコー受診者のうち NAFLD 集団では、いずれの年代においても、非飲酒者・脂肪肝なし集団と比べ FIB4-index は有意に低値であった。その理由を探るため、FIB4-index の計算式に含まれる項目である AST、ALT の分布について評価した結果、非飲酒者・脂肪肝なし集団では AST 優位 (AST/ALT > 1.0 の割合 60.0%)、NAFLD 集団では ALT 優位 (AST/ALT > 1.0 の割合 14.8%) の分布を示した。FIB4-index 計算式の性質上、AST 優位の肝機能正常例では ALT 優位の軽度肝障害例よりむしろ Fib 4 が高値となる場合があり、AST/ALT 特性からみても、一般集団に対する肝線維化一次スクリーニングには FIB4-index は適さないと考えられた。

以上より、本研究では、大規模住民健診の資料 (N=75,670) を基に脂肪肝の実態把握に関する疫学研究を行った。

その結果、

- ① 健診エコー受診者集団における脂肪肝の有病率と罹患率には飲酒量は関連せず、肥満がもっとも強く関連する独立リスク因子であることを明らかにした。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD) はより実態に合っていると考えられた。
- ② FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いる肝線維化指標として有用とされているが、年齢因子の影響や、AST/ALT 分布の特性から、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

c. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究 (班長研究)

1) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業 (広島県 pilot 対策) (2020 年度報告) (田中純子研究代表)

わが国では、世界に類をみない「肝炎対策基本法」を基として、感染予防対策、肝炎ウイルス無料検査や医療費助成、肝炎拠点病院の整備等の肝炎・肝がん対策を進めてきており、効果的な経口抗ウイルス剤の開発と普及も相まってその数も徐々に減少してきている。

広島県は肝がん死亡率が高い県に属し肝疾患患者数が多く存在してきたことから、大学・行政・医師会が一体となった肝炎ウイルス検査の普及や抗ウイルス治療の導入など全国でも先駆的なウイルス肝炎対策を行ってきた。肝炎ウイルス感染者の減少と同時に、これらの対策が功を奏し、近年は全国平均を上回るペースで肝がん死亡率の低下が報告されている。

本研究事業では、ウイルス肝炎 Elimination 達成度を、広島県のモデル地区 (3 地区: A 町、K 市、O 市) を用いて血清疫学的に評価する試みを、行政と一体となって行った。

さらに、その結果、肝炎ウイルス陽性者が見いだされた地域では、その地域の特性に合った受検促進の方策や、陽性者への通知、医療機関受診の推進を行い、ウイルス肝炎 Elimination に向けたロードマップを具体的に提示し、全国のモデルを構築することを目的として本研究を行った。

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った (第 E-1989 号)。

1. 人口規模の小さい A 町では、全成人 (5,358 人) を対象とし、人口規模の大きい K 市 (人口 219,460 人)、O 市 (人口 137,480 人) では住民基本台帳を元に、性・年代別層化無作為抽出法により対象者 (各 3,000 人) を選定し、合計 11,358 人に本事業への協力説明文書を送付した。料肝炎ウイルス検査 (オプション検査としてヘリコバクターピロリ抗体検査、肝臓エコー・Fibroscan 検査) とアンケート調査 (受検動機など計 13 項目) を 2020 年 7-10 月に実施した。

2. コロナ禍における実施であったことから、会場内の密を回避するために 30 分毎の事前予約枠による人数調整を行い、検温やマスク着用、消毒・換気など感染防止対策を徹底した。結果として、A 町では 606 人（参加率 14.5%）、K 市では 584 人（19.5%）、O 市では 459 人（15.3%）、合計 1,649 人（14.5%）の参加を得られた。
3. そのうち、HBs 抗原陽性者は A 町 3 人（0.5%, 95%CI : 0-1.1）、K 市 5 人（0.9%, 0.1-1.6）、O 市 9 人（2.0%, 0.7-3.2）であり、見いだされた陽性者 17 人中 6 人（35.3%）は今回の検査で初めて感染が発覚した。そのうち 1 人には肝機能障害が認められ、Fibroscan 検査では高度線維化が疑われた（肝硬度 8kPa）。
4. HCV 持続感染者は A 町 3 人（0.5%, 0-1.1）、K 市 0 人（0%, 0-0.6）、O 市 0 人（0%, 0-0.8）であった。見いだされた A 町の陽性者 3 人にはいずれも肝機能障害が認められ、うち 2 人は今回の検査で初めて感染が発覚した。K 市、O 市では HCV 陽性者 0 人であったが、陽性者が受検しないという選択バイアスの影響と、同地区では感染に気付いていない陽性者の掘りおこしが進んでいる可能性が示唆された。
5. 見いだされた陽性者に対しては、広島県肝疾患フォローアップシステムの案内や専門医療機関の一覧等を個別に配布し医療機関受診を勧奨したところ、K 市の HBV 陽性者 5 人中 2 人、O 市の HBV 陽性者 9 人中 4 人が新たにフォローアップシステムに登録した。
6. WHO では、ウイルス肝炎 Elimination 目標のひとつとして、「5 歳児の HBV 感染率 0.1% 以下」を掲げており、今回、疫学班では地域のウイルス肝炎 Elimination 到達度について、有病率 0.1%未満（絶対精度 0.2%）を到達地域（on track）、0.1%~1.0%（絶対精度 0.2%）を准到達地域（working towards）、1.0%以上（絶対精度 0.2%）を未到達地域（not on track）とし評価を試みた。
7. コロナ禍の影響もあり参加率が 2 割未満にとどまったため、有病率の絶対精度 0.2%を担保できなかったことを考慮し、A 町は HBV Elimination 准到達地域、K 市・O 市は未到達地域、HCV については A 町・K 市・O 市ともに Elimination 准到達地域と判定した。
8. 肝炎に関する知識啓発活動の課題抽出のため、「肝炎ウイルス検査に関する情報や広告などをみたことがない」人の特徴について多変量解析を用いて検討した結果、男性、若年・中年層、健康に関心がない人へのアプローチが課題であることが明らかとなった。肝炎ウイルス検査に関する情報や広告などをみたことがある人（N=864）にとって、印象に残っている媒体としては、テレビ CM が最多（50.8%）、次いでテレビ番組（42.2%）、新聞記事（23.4%）の順であった。
9. これまで肝炎ウイルス検査を受検した認識のない 1,389 人のうち、未受検の理由（複数回答可）として最も多かったのは「きっかけがなかったから」（44.4%）であった。今回受検した理由（複数回答可）としては「自分宛に案内状が届いたから」53.6%、次いで「無料で検査を受けられるから」52.0%、「無料で肝臓エコー検査や血液検査などのオプション検査を受けられるから」44.6%、「案内状に書かれていた内容を読んで、自分の健康のために検査の必要性を感じたから」44.1%であった。検査の必要性を説明したうえで無料検査を個別に案内する方法が、受検促進に効果的と考えられた。
10. 陽性者の専門医療機関受療を促進するため、本事業の一環として、非専門医療機関向け資料（ウイルス検査実施後の手順書等）を開発し、2021 年 3 月 1 日までに非専門医療機関から計 1,290 部の申し込みがあり発送した。
11. オプション検査として実施した無料ヘリコバクターピロリ抗体検査については、A 町 605 人、K 市 556 人、O 市 431 人、計 1,592 人が受検した。A 町では陽性率が 49.4%（45.4-53.4）と、K 市（35.6%、31.6-39.6）O 市（32.3%、27.8-36.7）よりも高率であった。陽性が判明した住民（A 町 299 人、K 市 196 人、O 市 139 人、計 634 人）に「ピロリ菌検査要精密検査者追跡票」を送付し、医療機関に対して精密検査結果のフィードバックを

依頼したところ、2021年3月8日までに、331件（52.2%）の回答があった。ピロリ抗体陽性住民331人中、早期胃癌が1人（0.3%）、早期胃癌疑いが2人（0.6%）今回の検査をきっかけに見つかっている。

以上より、

本研究事業では大学と行政が一体となって広島県における調査地区（3地区）を無作為に選び、無作為調査をして有病率を推定、ウイルス肝炎 Elimination 到達度を策定・評価した。A町（606人）・K市（584人）・O市（459人）において、HBV感染者はA町3人（0.5%：0-1.1、Elimination 准到達）、K市5人（0.9%、0.1-1.6、Elimination 未到達）、O市9人（2.0%、0.7-3.2、Elimination 未到達）、HCV感染者は、A町3人（0.5%：0-1.1、Elimination 准到達）、K市0人（0%、0-0.6、Elimination 准到達）、O市0人（0%、0-0.8、Elimination 准到達）であった。

知識啓発・受検促進・陽性者の専門医療機関受診促進に対する具体的な方策についても提示した。

今後、全国の他府県・他地域での実施を検討し、elimination 到達度を確認していく予定である。

2) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査と FibroScan 検査結果に基づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布(田中純子研究代表)

本研究では、広島県内の2地区（K市、O市）の住民基本台帳から無作為抽出した一般集団を対象とし、肝臓エコー検査と Transient elastography (FibroScan)検査を実施し、一般集団における脂肪肝および肝線維化ステージ分布を明らかにすることを目的とした。

本研究は、日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）の一環として行った。

本研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている（第 E-1989 号）。

本研究では日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）の一環として、住民基本台帳から無作為抽出した一般集団（488人：K市250人、O市238人）に対し、肝臓エコー検査と FibroScan 検査を実施した。

その結果、無作為抽出した一般集団における脂肪肝有病率（エコー検査と FibroScan CAP の結果から判定）はこれまで報告されている健診受診者集団の脂肪肝有病率の約2倍の水準であり、対象者の約3分の2に脂肪肝を認めた。

健診エコー検査未受診集団における脂肪肝有病率が高い可能性が示唆された。また、脂肪肝症例のうち1.7%に肝硬変が疑われた（FibroScan 肝硬度測定結果から判定）。今後、血清線維化マーカー（IV型コラーゲン7S、オートタキシン、M2BPGi等）の測定も予定している。一般集団から肝線維化の進展した脂肪肝症例を拾い上げるための非侵襲的方法の確立と普及が急がれる。

3) 医薬品販売実績データベース (IQVIA) に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出(田中純子研究代表)

本研究では、国内の医薬品販売実績の全件数が掌握されているデータベース（IQVIA）をもとに、地域・病院規模・製薬種類別に販売実績を抽出し、地域毎の専門医療機関数、HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数を算出することを目的とした。

今回用いたデータベース（IQVIA）は国内の医薬品販売実績の全件数が掌握されており、販売月別、製品中分類別、47都道府県・386医療圏・1,341市区群別、医療区分別、経営区分別、病床区分別に売り上げ錠数のデータ構造を持つ。

本研究班ではこれまでに、C型肝炎用抗ウイルス剤に関する2014年9月から2018年3月までの27,851件のデータを解析し、2014-2018年度におけるHCV-DAA抗ウイルス薬剤投与患者数を推計した。今年度はデータを追加し、2014年9月から2019年12月までの30,470件を解析した。

また、厚生労働省肝炎対策室に依頼し提供を受けた医療費助成の受給者証交付件数との比較を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

1. 2014-2019 年度における HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数は 282,703 人であった。
 2. 年度別 HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数は 2014 年度 24,008 人、2015 年度 102,178 人、2016 年度 69,069 人、2017 年度 38,569 人、2018 年度 27,716 人、2019 年度 21,164 人、計 261,540 人であった。
 3. 一方、受給者交付証を発行された患者数は 2014-2018 年度には 226,591 人であったことから、同 2014-2018 年度の IQVIA データ（医薬品販売実績データ）から算出した薬剤投与患者数 261,540 人を比較すると、その差分は 34,949 人であり、13.4%は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。受給者証交付件数には後期高齢医療制度で受療した患者が含まれていないため、この 34,949 人は受給者証交付件数では把握できない後期高齢医療制度で受療した患者数、あるいは、医療機関での保管・廃棄分であるとも考えられた。また、本研究班による NationalDataBase(NDB)を用いた 2014-2018 年度の患者数の算出では 248,466 人となった。NDB は個人を特定せず同一人かどうかを判断できるが、IQVIA のデータでは同一人を判断できない。そのため IQVIA で算出した 261,540 人との差分の 13,074 人は年度をまたがった患者、あるいは、複数の薬剤が投与された患者と考えられる。
- 4) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標：ブロック別にみた肝炎対策肝臓死亡の現状(田中純子研究代表)
- 8 ブロック別にみた肝臓死亡の疫学的状況や肝炎・肝臓対策の実施状況を把握し、以下のことが明らかになった。
1. 人口動態統計の肝臓死亡数の経年データを用いた解析を行ったところ、肝臓死亡率・数は経年とともに低下し、特に 64 歳以下の肝臓死亡数が急減していた。
1958-2018 年の人口動態統計のデータをもとに、一般化線形モデルによる 2030 年までの 75 歳未満年齢調整肝臓死亡率の将来推計を行った結果、全国および 8 ブロックで 75 歳未満年齢調整肝臓死亡率は 2020 年以降急激に低下し、2030 年にはいずれのブロックでも 75 歳未満人口 10 万人対～4 人程度に低下すると推定された。
 2. 「肝炎対策取組状況調査（2018 年実績）」から、受検・受診・受療・フォローアップ・診療連携に関する項目をスコア化し、肝臓死亡数・率、肝炎ウイルス検査受検率、肝臓専門医数の数値と併せて、レーダーチャートを作成した。その結果、受検・受診については、すでに多くの都道府県で高いスコアがみとめられた。一方、受療・フォローアップ・診療連携については、地域差が大きいことが明らかになった。スコアが低い都道府県の中には、保健所や委託医療機関に任せているので都道府県では把握していないという回答も多くみられ、都道府県と保健所、委託医療機関、市町村での情報共有も必要であると考えられた。
- 以上から、肝炎対策をスコア化し、レーダーチャートで「見える化」することで、対策の課題抽出として有用と考えられた。また、肝臓死亡率の将来推計は、日本のウイルス感染 Elimination に向けた基礎資料として使用可能であると考えられた。
- 5) 令和 2 年度 肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査（国民調査）中間報告書(田中純子研究代表)
- 本研究は、2011・2017 年度実施の「肝炎検査受検状況実態把握事業」の結果と比較することにより、受検状況の経年的変化だけでなく、受検を認識していない人の特徴を覚えている人の特徴を明らかにし、今後の肝炎ウイルス検査及び治療をさらに推進するための肝炎対策の基礎資料として活用すること、また非認識受検率の低下に繋がる方策を明らかにすることを目的とした。

なお、この調査は、厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）「肝炎総合政策の拡充への新たなアプローチに関する研究」（政策拡充班 考藤達哉）と合同で実施している。

20～85歳までの日本人20,000人を対象とした国民調査を実施した。郵送による調査票配布及び回収を行った。対象者選定にあたり、各都道府県別の受検率を見込み受検率50%、絶対精度10%、回収率30%で算出可能なように設定し、全国から250自治体（各自治体対象80人）を抽出した。

調査期間は令和3年3月3日（水）～令和3年3月31日（水）、白票等の無効票を除いた有効回収数は8,810件（回収率44.1%）であった。

現時点では、回収が漸く修了し、暫定的な1次集計結果を得たところである。

本報告では、暫定的な結果について示す。

回答者の背景は、回答者全体では男性40%（2017年度37%）、女性48%（同46%）、男女比は1:1.22（同1:1.23）であり、前回2017年度調査とほぼ同様であった。

各ブロック別の回答率は36～46%であった。

年齢階級別に回答者をみると、60歳代・70歳代20%、50歳代16%など、50歳以上が6割を占めており、これも前回2017年度調査とほぼ同様であった。

肝炎ウイルス検査を受検したものは、回答者全体では23.7%（未補正值）であった。

都道府県別に肝炎ウイルス検査を受検したものの割合は18～36%であった。

引き続き、令和3年度には非認識受検、認識受検に関わる要因や検査陽性者の医療機関受診後の行動についての詳細な解析を行い、報告する予定である。

6) NDBを用いたB型・C型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある（受療中の）患者の実態解析(田中純子研究代表)

2018年（平成30年）12月に開始した厚生労働省「肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業」では、B型・C型肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に、一定の基準を設けた医療費助成を開始している。レセプト情報・特定健診等情報データベース（National Data Base（NDB））を用いた先行研究の結果から算出された事業対象となる想定患者数と比較して、実際の助成申請数が少ない傾向があることが明らかになっている。

本研究では、2012～2018年度のNDBデータ（総データ件数は約881.2億件、レセプト件数は37.5億件）より、診療報酬記録を解析し、B型・C型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある（受療中の）患者の実態について詳細を明らかにした。

NDBの抽出条件は、2012年4月から2019年3月までの7年間に、肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名（238傷病）を1度でも有したことがある患者の全レセプトとし、NDBデータの総データ件数は約881.2億件、レセプト件数は37.5億件（内科レセプト22.6億件、DPCレセプト0.3億件、調剤レセプト14.5億件）、実患者数は5,249万人分であった。

肝病態別患者数（2012～2018年度）全体、男女別、年齢階級別、地域ブロック別の結果は次のとおりである。

- ・ C型肝炎受療中の患者数は、2012年度507,062人、2013年度500,799人、2014年度482,110人、2015年度467,715人、2016年度397,697人、2017年度338,094人、2018年度304,225人であった。
- ・ 2018年度の肝病態別受療中の患者数は、C型肝炎213,493人、代償性肝硬変22,904人、非代償性肝硬変23,553人、肝癌44,275人であった。

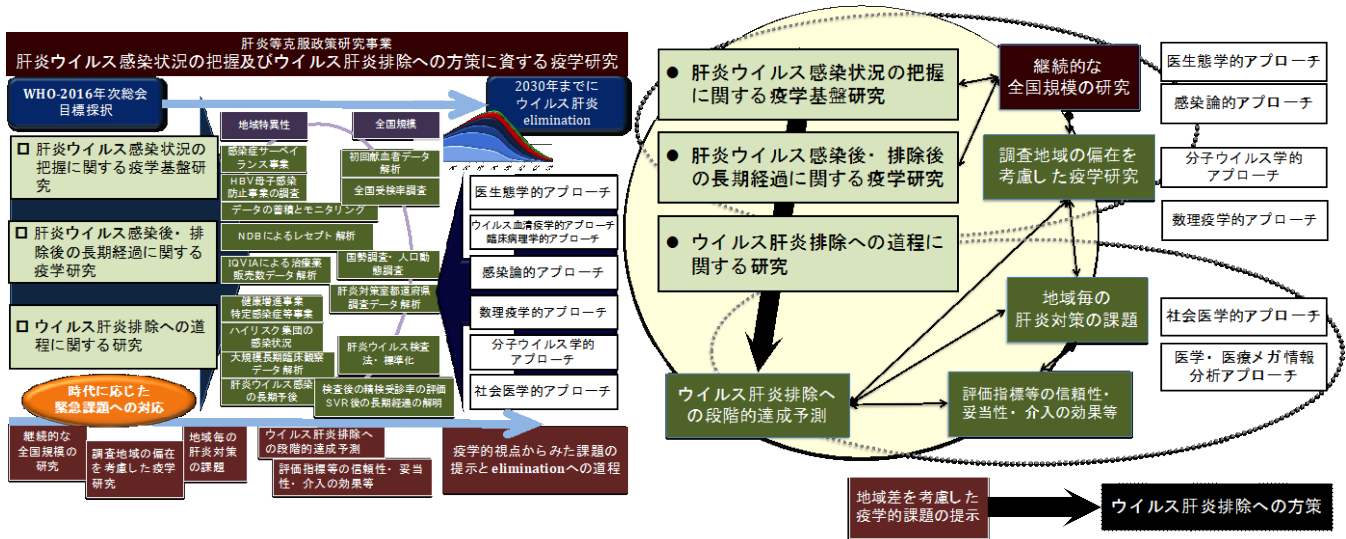
- ・ 受療中の患者数は、2012年度より年々減少傾向ではあったが、インターフェロンフリー治療薬の発売により2015年度から2018年度までの4年間で35.0%減とそれ以前よりも大きく減少していた。
- ・ 男女別、年齢階級別、地域ブロック別にみても同様の傾向がみられた。
- ・ 年齢階級別にみた受療中の患者数は、2012年度では75～79歳が最も多かったが、患者減少と高齢化により、2018年度では肝癌以外：85歳以上、肝癌：80～84歳が最も多くなっており、受療中の患者数のピークがより高齢にシフトしていた。
- ・ B型肝炎受療中の患者数は、2012年度149,893人、2013年度161,312人、2014年度169,232人、2015年度178,265人、2016年度182,856人、2017年度186,581人、2018年度187,529人であった。
- ・ 2018年度の肝病態別受療中の患者数は、B型肝炎147,409人、代償性肝硬変10,503人、非代償性肝硬変9,143人、肝癌20,474人であった。
- ・ B型肝炎受療中の患者数は、2012年度より年々増加傾向であるが、その伸び率は年々小さくなっており、2017年度から2018年度では0.5%の増加となり、ほぼ横ばいであった。地域ブロック別にみても同様の傾向がみられた。
- ・ 2017年度から2018年度の受療中の患者数を男女別にみると男性が1.7%の減少、女性が3.4%の増加となっており、
- ・ 年齢階級別にみると、いずれの肝病態においても概ね69歳以下が減少傾向にあり70歳以上が増加傾向であった。
- ・ 年齢階級別にみた受療中の患者数は、2012年度では肝癌以外：60～64歳、肝癌：65～69歳が最も多かったが、2018年度ではいずれの肝病態でも70～75歳が最も多くなっており、受療中の患者数のピークがより高齢へとシフトしていた。

C型肝炎患者は、インターフェロンフリー治療薬の発売により2015年以降、大きく減少する傾向がみられた一方で、B型肝炎患者は年々増加する傾向がみられたが、その伸び率は年々小さくなっていることが明らかになった。

本研究にて明らかとなった医療実態は、肝炎・肝癌の行政施策を検討する際の基礎資料として利用可能と考えられた。

研究組織

研究代表者			
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学		教授
研究分担者			
佐竹 正博	日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所		所長
相崎 英樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部		室長
保坂 哲也	虎の門病院 肝臓内科		医長
鳥村 拓司	久留米大学 医学部内科学講座消化器内科部門		教授
山崎 一美	長崎医療センター 臨床研究センター臨床疫学研究室		室長
日野 啓輔	川崎医科大学 肝胆膵内科学		教授
宮坂 昭生	岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野		准教授
島上 哲朗	金沢大学附属病院 地域医療教育センター		特任教授
菊地 勤	医療法人社団豊済会 下落合クリニック		理事長
班長研究協力者			
池上 正	東京医科大学茨城医療センター 消化器内科		教授
豊田 秀徳	大垣市民病院 消化器内科		部長
清水 雅仁	岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学分野		教授
高橋 和明	東京大学医科学研究所		
小山 富子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学		
佐々木純子	岩手県予防医学協会		
高橋 文枝	岩手県予防医学協会		
腰山 誠	岩手県予防医学協会		
原川 貴之	広島県地域保健医療推進機構		
佐古 通	広島県地域保健医療推進機構		
土肥 博雄	日本赤十字社 血液事業本部		経営会議委員
山本 昌弘	広島県赤十字血液センター		所長
谷 慶彦	日本赤十字社 大阪府赤十字血液センター		所長



	2019/R1年度	2020/R2年度	2021/R3年度		
肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究 時代に応じた緊急課題への対応	<ul style="list-style-type: none"> 大規模集団における肝炎ウイルス持続感染率の推計 初回献血者200万人HBV・HCV感染状況：26年 健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者を対象としたHBV・HCV感染率 供血者集団におけるHBV新規感染率（全国） 	<ul style="list-style-type: none"> 肝炎ウイルス感染者数・患者数、肝炎ウイルスの新規感染等 			
	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関における輸血以外のHCV新規感染調査/全国HBV新規感染率調査 急性肝炎のサーベイランス解析および感染状況（全国）と要因解析 				
肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究 時代に応じた緊急課題への対応	<ul style="list-style-type: none"> NDBに基づく肝がん非代償性肝硬変患者数の実態と医療機関の把握、重症化予防施策の拡大に関わるエビデンス 全住民screeningにより形成された長期HBVコホート（1980-2017年）のウイルス遺伝子学的研究、発癌との関連 				
	<ul style="list-style-type: none"> HAVワクチンの費用対効果 住民健診のHCV、HBV肝炎ウイルス検査のあり方・妥当性に関する研究 感染後、排除後の長期経過：NAFLD合併C型肝炎SVRも含む（多施設共同研究） 透析患者の新規HCV感染後の長期予後 血液透析患者におけるHBV、HCV有病率（全国） HBV陽性妊婦の治療実態調査（10県） HBV陽性妊婦の治療実態調査（全国） 医薬品販売実績のデータベース（IQVIA）に基づく各都道府県の肝炎治療の実態把握と課題の抽出（全国対象） 				
ウイルス肝炎排除への道程に関する研究 時代に応じた緊急課題への対応	<ul style="list-style-type: none"> 全国受検率：追加調査 eliminationへの方策提示と推測 自治体調査の解析と評価（指標班と連携） 				
	<ul style="list-style-type: none"> NDBおよび大規模疫学資料に基づく、肝炎ウイルス持続感染者数の将来推計に関するシミュレーション：eliminationへの道程（全国規模） NDBおよび大規模疫学資料に基づく、肝炎ウイルス治療の医療費推計（医療経済） 				
継続的な全国規模の研究	調査地域の偏在を考慮した疫学研究	地域毎の肝炎対策の課題	ウイルス肝炎排除への段階的達成予測	評価指標等の信頼性・妥当性・介入の効果等	地域差を考慮した疫学的課題の提示

図.研究班の概要 令和2年

A. 研究目的

我が国は、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの発見後、B型母子感染防止事業の実施、輸血用血液へのスクリーニングの導入等を世界に先駆けて講じ、新たな感染の抑制を目指してきた。また、住民を対象とした肝炎ウイルス検査により感染者の拾い上げを広範かつ効果的に行い、肝炎対策基本法に基づく治療導入施策を実施してきた。しかし、肝がん死亡者数は3万人弱（世界2位）であり、その原因の半数以上は肝炎ウイルス持続感染に起因し、ウイルス肝炎対策は依然として我が国で重要である。

これまで多くの行政施策の立案には、ウイルス肝炎に関する疫学研究の成果が生かされてきた。我々は、肝炎ウイルス検診の意義と効果的な検査法の検証、検査後の治療導入対策の現状把握、新規感染率の推定、ハイリスク集団の有病率と新規感染率の推定、キャリア数の年次的な推計値の提示、大規模疫学調査による肝炎施策の効果検証等を行い、時代に即応した肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータの提示と肝炎ウイルス関連事案に対応可能な疫学的資料を提示してきた。しかし、一方、HBV持続感染者の長期予後、SVR後の肝発がんを含む長期予後、若年・中高年女性のHCV新規感染の把握、肝炎検査陽性妊婦の治療導入の実態、歯科医療現場・透析医療施設における感染状況の把握などの疫学関連の新たな課題は未だ未解決でありその対応は急務である。

さらに、近年、効果の高いDAA治療導入やHBVワクチンの高い普及率などを背景に、ついに世界保健機構は2030年までにウイルス肝炎のelimination（新規感染率90%および死亡率65%のreduction）を採択した。我が国においても、現存する課題を明確にし、eliminationへの道程に関する研究が急務である。すなわち、我々が明らかにしてきた、自治体地域毎に異なる、肝がん死亡・キャリア率・検査受検率・治療の現状を元に、地域の治療実態等の特性に応じたeliminationへの道程方策と対策の提示が急務かつ必要である。

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究班の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。すなわち、研究班は研究代表者1名と研究分担者9名と、研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

a. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究【モニタリング】

1) 長崎県小離島におけるHCVキャリアのmicro-eliminationを目指した取組み(山崎一美)

長崎県の離島である小値賀島住民を対象とした。対象地域の人口は国勢調査において1990年4,651人、2015年2,560人であった。地域健診および職域健診で1990年からHCV抗体検査を毎年行った。また島内の唯一の医療機関・小値賀診療所においても初診患者および再診患者のうちHCV抗体未検査患者を対象にスクリーニングを行った。2000年までの受診者は実人数で5,632人であった。このうちHCV抗体陽性者は医療機関へ紹介し、全例HCV RNA (PCR法)を確認した。

2) 肝炎ウイルス検査(opportunistic screening)で検出されたHBVキャリアのgenotypeに関する研究(田中純子研究代表, 山崎一美)

長崎県五島列島の上五島地域において1980年から2017年の期間に医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs抗原陽性と判明した成人約951名のうち、血清が得られた916名(男526名、女390名)の保存血清を対象とした。

対象とする保存血清を用いてHBV DNA量の測定、Sequence解析と系統樹解析を行い、HBV genotypeを決定した。

対象916検体でReal time PCR、SP領域(S regionとP regionが一部重複)のNested PCR、Sequence解析を行った。

SP領域のSequenceが得られなかった216検体に対してSP領域よりも高感度のS領域(S

regionの一部)のNested PCR、Sequence解析を行った。

さらにSP領域のSequenceが得られた700例からランダムに抽出した96検体に対してFull-Sequenceを試みた。

系統樹解析を行い、Genotypeを決定した。

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学研究倫理委員会による承認を得た(第E-1244号)。

3) 医療機関におけるC型肝炎ウイルス感染の実態調査(「献血者におけるB型肝炎ウイルスの水平感染の頻度」を含む)(佐竹正博)

【HCV】

- ・ 西日本のある大規模医療機関がこの研究に参加している。
- ・ 主治医が患者からインフォームドコンセントを得る。
- ・ 患者の入院日の2週間前から入院後1週間までの間で採取された血液検体をそのベースライン検体とする。
- ・ 退院後検体は、退院後2カ月以上経過し、5か月までの間に採取されたものとする。
- ・ HCV抗体検査は、検査法の統一のためすべて日赤中央血液研究所でAbbott Architectを用いて行う。
- ・ 4,000人の患者の検査を目標とする。
- ・ 入院後の新たなHCV感染であることが判明した場合には、その原因を調査し、輸血を含めた今回の医療に関連したものであれば、生物由来製品感染等被害救済制度または医薬品等副作用被害救済制度等に基づいて治療を開始する。

(倫理面への配慮)

医療機関から日赤中央研究所へは、検体番号のみが記載された検体が送付されるため、日赤側では個人の同定はできない。ただし、患者背景として、性別、年代、疾患の大まかな分類についての情報を得る。医療機関側は、感染が判明した場合に本人への告知と必要な治療等のために、個人と検体番号を連結する表を保持する。研究

計画は参加当該医療機関倫理委員会と、日本赤十字社研究倫理委員会承認されている。

【HBV】

- ・ 2014年7月1日から2019年3月31日までの4年9か月の間に複数回献血をしている人を対象とした、過去から見た前方視的コホート調査である。この間、日本赤十字社の血液スクリーニングは、富士レビオ社のCLEIAによる血清学的検査と、グリフォルス社の個別NAT(核酸増幅検査)スクリーニング(パンサー・エリート)で一定している。なお、日本での献血者の年齢は16歳から69歳までである。
- ・ 献血会場においては医師による問診が行われ、このスタディで捕捉される感染者は、感染リスク行為の自覚のない無症候感染者ということになる。
- ・ エントリー対象としたのは、検査データ上HBV感染既往の可能性の全くない人々、すなわち、HBV NAT陰性、かつHBsAg陰性、かつHBcAb陰性、かつHBsAb陰性の人とした。
- ・ これらの献血者のHBV関連検査データをフォローし、期間内での新規感染の有無を調べた。新規感染の定義は、HBV NAT陽性、またはHBsAg陽性、またはHBcAb/HBsAb同時陽性とした。HBcAb単独陽転も理論上新規感染となりうるが、HBcAb検査は今日でも非特異反応が珍しくなく、それを除外するために、HBsAbが同時に陽転する場合を新規感染とした。

(倫理面への配慮)

献血者のデータとしては、前記のHBV関連マーカーと、献血者のID番号、生年月日、年齢、性別、献血日のみを扱う。IDはそれぞれのデータの紐づけのために用い、個人の同定を行うためのものではない。総じて、献血者に何ら負担を負わせることはなく、扱うHBV関連情報も個人とは連結されない。研究計画は日本赤十字社研究倫理委員会承認されている。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析(相崎英樹)

自治体から「趣旨説明の手紙、アンケート用紙、個別受診勧奨の手紙、肝疾患相談室、肝疾患専門医療機関、肝臓学会専門医リスト、切手付き返信用封筒」を陽性者に送付する。陽性者からアンケート用紙は自治体に返送され、研究班とともに解析する。

自治体における推定キャリア数は、40歳未満はA県の献血者陽性率、40歳以上はO市の健康診断時の陽性率から、各年のO市における年齢別キャリア数を推定した。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

5) 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析—(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

調査期間：HBs抗原・抗体検査について1986年4月から2020年3月までとし、HCV検査については1996年4月～2020年3月までとした。

対象と方法：住民健診または一日人間ドックまたは職域健診で、肝炎ウイルス検診受診者のデータを1人1データとして、初回受診時データを用いた。

検査方法：HBs抗原検査はマイセルII HBsAg (RPHA法 特殊免疫研究所社製) による。HBs抗体検査はマイセルII anti-HBs (PHA法 特殊免疫研究所社製) による。またHBc抗体検査は、HBc抗体CLIA法：アーキテクト・HBc II (アボットジャパン株式会社製) による。HCV抗体の測定は、1996年4月から2002年3月までは、HCVコア抗体による定性検査 (ELISA ゲノムサイエンス株式会社製)、並びにHCV・PHAダイナボットによる力価の測定 (アボット株式会社製) を行った。

2002年4月から2013年3月まではHCV抗体の測定はAXSYM HCV・ダイナパック II (アボットジャパン株式会社製) により、HCV抗原の測定はオーソ HCV抗原 ELISA

テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) による。

2013年4月からは、HCV抗原を省略した「HCVキャリアを見出すための検査手順」により実施した。HCV抗体の測定は「HCV抗体検査」試薬であるルミパルスプレスト オーソ HCVにより行った。

核酸増幅検査 (NAT) によるHCV-RNA定性検査は、1996年4月から2010年3月までコバシアンプリコア HCVv.2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製) による。2010年4月から核酸増幅検査 (NAT) はHCV-RNA定量/リアルタイムPCR法による。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題は無い。

6) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

対象と方法：

2013年4月～2020年3月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHCV検査を受診した162,201人について新たなC型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこなった。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題は無いと判断した。

7) 検診受診者を対象としたB型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について(田中純子研究代表, 小山富子)

対象：岩手県予防医学協会において 2012 年 4 月から 7 月に人間ドック・住民健診・職域検診を受診した 15,000 人の保存血清を対象とし、検体残量並びに性・出生年別に測定対象を選出した。2014 年に 4,449 人、2020 年に 4,982 人の計 9,431 人の測定を行った。

方法：HBV マーカー 3 項目の測定を測定機器 ARCHITECT による CLIA 法により行った。

HBs 抗原測定試薬 HBsAgQT

(アボット・ジャパン株式会社製)

HBs 抗体測定試薬 アーキテクト・オーサブ

(アボット・ジャパン株式会社製)

HBc 抗体測定試薬 アーキテクト・HBc II (ア

ボット・ジャパン株式会社製)

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会承認済(第 E 1851-1)である。

b. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 国内の透析施設における C 型肝炎状況と感染対策 (ガイドライン改訂含む) (菊地勲)

1. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドラインの改訂について

「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」改訂に向けたワーキンググループに、「HBV・HCV 感染症患者に対する感染予防とその治療」を改訂する委員として参加した。

このガイドラインの改訂には、厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業「肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」(研究代表 田中純子)の協力をいただいた。

この委員会は、第 1 回 平成 31 年 4 月 12 日(金) 15:00~17:00、第 2 回 令和元年 9 月 6 日(金) 15:00~17:00、第 3 回 令和元年 12 月 6 日(金) 15:00~17:00、第 4 回 令和 2 年 1 月 31 日(金) 15:00~17:00 の計 4 回が開催され、ガイドラインの改訂作業が行われた。

2. わが国の透析患者における HCV 感染率

日本透析医学会が提供する WADDA システムを使用して、平成 30 年 12 月 31 日時点の全国の慢性透析患者を対象として、HCV 抗体検査を施行している患者および HCV RNA 測定を施行している患者の解析を行った。ただし、結果の利用、解析結果および解釈は著者が独自に行ったものであり、日本透析医学会の考えを反映するものではない。

(倫理面への配慮)

本研究は、既存資料を元にした 2 次研究であり、身体的なリスク、経済的負担は対象患者には生じない。

2) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討～HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価～(日野啓輔, 仁科悠治)

2012 年 10 月 15 日～2019 年 4 月 30 日に HB ワクチン接種(3 回接種)を受けた 1 ヶ月後採血で HBs 抗体陽性化(10mIU/mL 以上)した当施設職員のうち、その後の感染事故の機会(経過観察時)で HBs 抗体を測定された者 127 例に対して、HBs 抗体価低下量およびその関連因子(年齢、性別、ワクチン投与後からの経過観察期間、投与されたワクチンの種類、ワクチン投与後の HBs 抗体価)を解析した。

3) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

1. 当県における HCV elimination の現状については、①2010 年と 2019 年の HCV 陽性率について比較検討するとともに、②2009 年と 2019 年の 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数について比較検討を行い、さらに、③県内の S 町の HCV 治療状況、HCV 抗体陽性率および肝がん死亡率の推移について検討した。

2. さらなる elimination に向けて、「受検」「受診」「治療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題について検討するため、当県での検診

状況を検証するとともに、当県で構築している肝炎ウイルス検診体制下で、HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対して行っているアンケート（最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容、血液検査値、画像所見等）による追跡調査を解析した。

当県の肝炎ウイルス検診体制とは、市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断（岩手県予医学協会実施）し、検査結果を受診者に通知する。

その際に HCV キャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の一覧、③HCV の冊子（財団法人ウイルス肝炎研究財団編）、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた肝炎ウイルスキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏洩がないように十分配慮してある。

また、年度末には医療機関受診が確認できない HCV キャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

また、このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対して 2001 年 4 月から 2019 年 3 月まで年 1 回アンケートによる追跡調査を行っている。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

石川県肝炎診療連携参加同意者 1557 名中、2019 年 3 月末日までに受診状況調査が可能であった 1029 名（HBs 抗原陽性者 535 名、HCV 抗体陽性者 494 名）を対象にした。

拠点病院に返送される調査票データに加えて、2008 年以降少なくとも 1 回は受診が確認されている専門医療機関の担当医への問い合わせにより初診時、最終診察時のデータ、その間の臨床情報を収集した。

石川県肝炎診療連携参加同意者の肝炎治療費助成制度の利用状況に関しては、石川県健康福祉部健康推進課よりデータをえた。

（倫理面への配慮）

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会により審査、承認の上実施した（研究題目：石川県における肝炎ウイルス検診陽性者の経過に関する解析 2018-105 (2871)）。

5) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

1. PFM システムへの肝炎ウイルス検査結果情報提供の組み入れ

平成 30 年度の診療報酬加算の改定に伴い、手術前医学管理料について、これに包括される肝炎ウイルス検査を行った場合は、結果が陰性であった場合を含め検査結果について患者に適切な説明を行い、文書により提供する事、という通知が追加された。これを受けて東京医科大学茨城医療センターでは、保険診療遵守の観点から、病院全体で取り組む安全管理マターとして、ウイルス肝炎検査結果を適切に伝える方法を、当院で採用している PFM システムに組み込むことにした。

2. システム導入前後の肝炎治療受診状況の比較

東京医科大学茨城医療センターにおいて、2018 年 4 月から 2019 年 3 月までの PFM システムへの肝炎ウイルス検査結果情報提供の仕組み導入前と、2019 年 4 月から 2019 年 8 月までの導入後の間で、肝炎ウイルス検査陽性患者の肝炎治療の受診率の変化を比較した。

3. HCV 感染者の受診経路の評価

東京医科大学茨城医療センターにおいて、2019 年 6 月～2020 年 6 月までの約 1 年間に HCV に対する治療を開始した患者の受診経路について、受診に至った経路をまとめた。

さらに、茨城県内の市中基幹病院との比較を行う為に、既報（荒木眞裕，専門医の直接介入による C 型肝炎患者の院内拾い上げ，茨城県立病院医学雑誌，37(1):17-20）における HCV 治療を新規で受診した患者の受診経路（2015～2018 年）のデータを用いて、検討した。

4. 茨城県における C 型肝炎治療に対する治療費助成数

平成 21 年度より開始された肝炎治療費助成事業において、平成 21 年度～令和元年度の期間に、HCV 陽性者を対象に受給した治療費助成件数（再治療者の重複を除く）を、茨城県より提供されたデータを、生年別、市町村別に解析した。

さらに、平成 14～18 年度に老人保健事業に基づいて、住民基本健診（一般住民健診）と併せて行われた 40～70 歳までの節目 0，5 歳を対象の肝炎節目検診と同時期に行われた節目外検診、ならびに、茨城県独自に平成 19 年度に茨城県衛生研究所において行った肝炎検査、平成 21～30 年に健康増進事業にて行われた 40 歳節目検診において判明した HCV 陽性者数を元に、国勢調査人口統計を用いて、生年毎の HCV 陽性者の推定数を算出した（平成 24 年度当班会議報告書参照）。生年別人口は、平成 12、17、22、27 年国勢調査を元に、肝炎検査実施年に該当する人口を割り出した。

6) B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究(保坂哲也)

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与症例の、治療開始時および治療中の背景因子および、HBV マーカー（HBcrAg、HBeAg、HBVDNA 量等）の経時的変化についてのデータベースを構築した。B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与症例における肝癌発症率を算出し、肝癌発症に関係する因子を抽出した。作成したデータベースを学習用データセットと検証用データセットに分割し、学習用データセットを用いて、肝癌発症予測モデルを作成した。作成したモデルを用いて、検証用データセットで妥当性を検証した。

（倫理面への配慮）

自施設の研究倫理審査委員会の承認済み

7) 岐阜県におけるウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の状況・取り組み(清水雅仁, 杉原潤一)

1. 2008 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、2020 年 9 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子（年齢、性別、診断名など）、ウイルス側因子、治療内容などについて継続調査を行った。
2. 2018 年 12 月から 2020 年 11 月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数を調査した。

8) HCV に起因する非代償性肝硬変症に対する DAA 導入後の肝予備能の変化に対する研究および DAAs による初発肝癌根治後の再発頻度の検討(鳥村拓司)

1. C 型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果、安全性、および肝予備能や臨床症状の改善に関する検討

a. 症例

久留米大学病院および関連の施設にてソフォスブビル+ベルパタスビルの治療を行った 32 例を対象とした。

b. 検討項目

ソフォスブビル+ベルパタスビルの C 型肝炎ウイルスに対する治療効果、治療前および治療終了後の肝機能及び肝予備能の変化、Child-Pugh score の変化、胸・腹水、肝性脳症の変化、安全性・副作用の評価をおこなった。

（倫理面への配慮）

久留米大学の倫理委員会の承認を受けて検討を行った。

久留米大学倫理委員会承認番号：14178

2. 肝細胞癌を根治したのちに DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスを駆除した症例における肝細胞癌の多中心性再発の頻度およびその特徴に関する検討

a. 症例

対象はミラノ基準を満たす初発肝細胞癌症例のうち 2003 年から 2017 年までに久留米大学病院で肝切除術もしくはラジオ波焼灼療法で根治的治療を受けた症例 485 例。このうち、43 例は肝細胞癌根治術後に DAAs 治療により C 型肝炎ウイルスが駆除された。

b. 検討項目

全症例の累積生存期間、肝細胞癌根治術後の再発率 (プロペンシティブスコア マッチ(-), (+)), 肝細胞がん再発に関与する因子、DAAs により C 型肝炎ウイルスが駆除された症例とウイルス感染が持続する症例での肝細胞がん再発の比較について解析を行った。

9) C 型肝炎ウイルス排除後に初発した肝細胞癌の特徴と予後(豊田秀徳)

当院および共同研究施設 14 施設 (愛媛県立中央病院・北里大学病院・横浜市立大学市民医療センター・おたかの森病院・香川県立中央病院・新松戸中央総合病院・日本医科大学病院・名古屋市立大学病院・済生会新潟病院・キッコーマン総合病院・聖マリアンナ医科大学病院・旭中央病院・手稲溪仁会病院・日本医科大学千葉北総病院) において DAAs 治療により HCV 排除 (SVR) を達成した HCC 既往のない 5270 例中、SVR 後に初発 HCC の発生を認めた 181 例について検討した。

対象として大垣市民病院・愛媛県立中央病院で 2011~2015 年に診断された HCV 持続感染中に発生した HCC で肝機能が Child-Pugh class A であった 215 例と比較した。検討内容として、初発診断時の HCC の進行度・残存肝機能、診断後の生存率、根治治療例の再発率、再発治療後の生存率等を解析した。

10) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握 大規模住民健診を用いた検討 (田中純子研究代表)

広島県と岩手県の大規模健診コホートを対象とした。

2013 年 4 月から 5 年間に、公益財団法人広島県地域保健医療推進機構において健診を受けたのべ 172,819 人(重複を除く実人数 58,652 人)。および、2008 年 4 月から 11 年間に、公益財団

法人岩手県予防医学協会において健診を受けた住民のべ 3,644,951 人 (重複を除く実人数 797,644 人) の合計 856,296 人分 (実人数) の匿名化された健診データより、HBV、HCV 感染者 1,877 人、飲酒量不明 34,391 人、健診エコー受診なし 774,358 人を除いた 75,670 人を対象とし、脂肪肝有病率を算出した。

また、FIB4-index 算出可能な 75,666 人を対象とし、FIB4-index の分布を年代別に明らかにした。

さらに、健診エコーを 2 回以上受け、かつ初回の健診エコー時の診断が脂肪肝ではなかった 31,062 人を対象とし、人年法を用いて脂肪肝罹患率を算出した。

一方、広島県の健診受診者集団のうち、健診エコーを受診した非飲酒者 5,180 人を対象とし、脂肪肝有無別に AST・ALT の分布を明らかにした。

- 1) 飲酒量の定義
- 2) 脂肪肝の定義
- 3) 脂肪肝有病率。
- 4) 脂肪肝罹患率
- 5) 脂肪肝有病、罹患に関するリスク因子の解析
- 6) 健診エコー受診者集団における FIB4-index の分布
- 7) 健診エコー受診者集団における AST、ALT、AST/ALT の分布

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている (E-1082 号)。

c. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究

(班長研究)

1) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業(広島県 pilot 対策) (2020 年度報告) (田中純子研究代表)

広島県内のモデル地区 (A 町、K 市、O 市) の住民 (成人) を対象とした全数調査あるいは住民基本台帳を元にした層化無作為抽出法による調

査を行い、ウイルス肝炎 Elimination 達成度の評価を行うとともに、陽性者への受診推奨などのモデルとなる方策を構築した。

選定したモデル地区（A 町、K 市、O 市）における肝炎ウイルス無料検査（血清疫学調査）と、同時に、希望者に対し肝臓エコー検査等のオプション検査（無料）を提供した。

希望者に対してのみ行ったオプション検査

- i) ヘリコバクター・ピロリ抗体検査
- ii) 肝臓エコー検査・FibroScan 検査

1. 対象としたモデル地区におけるウイルス肝炎 Elimination 達成度の評価とその後の対応

- ◆ 到達地域（on track）：
 - 有病率 0.1%未満（絶対精度 0.2%）
 - ▶ 新規感染の対策
 - ◆ 准到達地域（working towards）：
 - 有病率 0.1%～1.0%（絶対精度 0.2%）
 - ▶ 課題の探索と協議
 - ◆ 未到達地域（not on track）：
 - 有病率 1.0%以上（絶対精度 0.2%）
 - ▶ 基本的な広報、検査の推進、受診への確認、各種助成制度の周知
2. 肝炎に関する知識啓発活動の課題抽出
3. 陽性者の専門医療機関受療を促進するための取組（非専門医療機関向けの資材開発）

（倫理面への配慮）

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得た（第 E-1989 号）。

2) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査と FibroScan 検査結果に基づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布(田中純子研究代表)

K 市（人口 219,460 人）、O 市（人口 137,480 人）の住民基本台帳を元に、性・年代別層化無作為抽出法により対象者をそれぞれ 3,000 人ずつ、計 6,000 人を選定し、本事業への協力説明文書を送付した。K 市・O 市に特設検査会場を設置し、肝炎ウイルス検査の無料オプション検査として、希望者（抽選）に対し肝臓エコー検査と FibroScan 検査を実施した（2020 年 10 月）。

- ◆ 肝臓エコー検査では、脂肪肝有無のみ評価した。

- ◆ FibroScan 検査では、10 回手技を行い、肝硬度 E 値・肝脂肪量 CAP 値をそれぞれ測定した。

- ◆ 検査は広島大学病院消化器代謝内科とマツダ病院の医師・検査技師の協力により実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている（第 E-1989 号）。

3) 医薬品販売実績データベース (IQVIA) に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出(田中純子研究代表)

国内の医薬品販売実績の全てが掌握されているデータベース (IQVIA) を解析対象とし、C 型肝炎用抗ウイルス剤に関する 30,470 件のデータを抽出した。

データ構造は販売月別、製品中分類別、47 都道府県・386 医療圏・1,341 市区群別、医療区分（病院・開業医・薬局）別、経営区分（国立・公立・準公立・その他）別、病床区分別に売り上げ錠数の情報を持つ構成である。

A'(製品区分・県圏群病床数)区分別、B'(県圏群病床数)の医療機関データの集計を行なった。

年度別薬剤投与患者数は次の式で算出した。

年度別薬剤投与患者数 = 0 補正後年度別売り上げ錠数/一人当たりの平均使用錠数

日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドラインを参考とした。

4) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標：ブロック別にみた肝炎対策肝臓癌死亡の現状(田中純子研究代表)

北海道・東北・関東・中部東海・近畿・中国・四国・九州の 8 ブロックについて、検討した項目と解析方法は以下の通りである。

1. 人口動態統計による肝臓癌死亡の状況

人口動態統計から各都道府県の肝臓癌死亡に関するデータを抽出し、以下の項目をグラフ化した。

- ▶ ブロック別にみた肝臓癌死亡率・肝臓癌死亡数

の経年推移（2000-2019年）

- 都道府県別にみた肝癌(粗)死亡率、年齢調整死亡率と肝癌死亡数の散布図（2015-2019年平均）
- 肝癌死亡数および75歳未満年齢調整死亡率（1958-2018年）
- 肝癌死亡数の年次推移（1975-2015年）

2. ブロック別にみた公的事業による肝炎ウイルス受検者数

厚生労働省健康局 がん・疾病対策課 肝炎対策室の「各自治体における肝炎ウイルス検査の実績」を健康増進事業実施分、特定感染症検査等事業実施分に分けて、グラフ化した。

- 10万人当たりの健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数の推移（2008-2017年）
- 10万人当たりの特定感染症検査等事業による肝炎ウイルス検査受検者数の推移（2008-2018年）

3. 都道府県別にみた10万人当たりの肝臓専門医数(2020年現在)

日本肝臓学会の肝臓専門医一覧をもとに、各都道府県における肝臓専門医の数をグラフ化した。

4. 肝炎対策取組状況の可視化（レーダーチャート）

上記疫学統計資料と厚労省が「自治体におけるウイルス性肝炎検査受検状況や、ウイルス性肝炎に関する正しい知識の普及啓発状況、自治体の肝炎対策の計画策定状況等についての実態把握を目的」で行った肝炎対策取組状況調査（自治体調査）の結果をもとに、以下の方法で受検・受診・受療・フォローアップのスコア、健康増進事業による肝炎ウイルス検査による受検スコア、診療連携関連スコアを作成した。

5) 令和2年度 肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査（国民調査）中間報告書(田中純子研究代表)

令和2年度 肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査（国民調査）の対象者選定にあたり、各都道府県別の受検率を見込み受検率50%、絶対精度10%、回収率30%で算出可能なように設定し、全国から250自治体（各自治体対象80人）

を抽出した。

各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた20歳～85歳の日本人20,000件（250自治体×80件）を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。

調査期間は令和3年3月3日（水）～令和3年3月31日（水）。白票等の無効票を除いた有効回収数は8,810件（回収率44.1%）であった。

調査項目は、採血結果の受け取りの有無、要精密検査となった場合の行動、かかりつけ医について、ウイルス性肝炎の認知、肝炎ウイルス検査の受検経験、受検したことを覚えている理由、陽性者の受信状況、未受検の理由と今後の意向、献血・妊娠・出産・手術経験の有無、肝炎対策・受検勧奨取り組みの認知状況、およびQOL調査で用いられるEQ-5D-3Lの質問項目について調査した。

6) NDBを用いたB型・C型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある（受療中の）患者の実態解析(田中純子研究代表)

解析対象としたNDBの対象期間と抽出条件は、先行研究である厚生労働行政推進調査事業費補助金 肝炎等克服政策研究事業 B型・C型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査（H28-肝政-指定-002）平成28年度 総括研究報告書（伊藤班）に概ね準じた。

NDBの対象期間は、2012年（平成24年）4月から2019年（平成31年）3月までの7年間。

抽出条件は、肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名（傷病名コード全238件）を1度でも有したことがある（疑い病名を除く）患者の全レセプトとした。

この条件で、提供を受けたNDBデータの総データ件数は約881.2億件、総データサイズは6.5TBであった。

レセプト件数は内科レセプト22.6億件、DPCレセプト0.3億件、調剤レセプト14.5億件で総レセプト件数37.5億件、入院・入院外別にみると、入院レセプト0.8億件、入院外レセプト36.7

億件であった。実患者数は 5,249 万人分 (ID1 換算) であった。

NDB の申請は、2019 年度の第 1 回審査 (6 月) の申請期限に従い、2019 年 4 月 26 日までに行った。

審査承認後、2019 年 10 月 11 日に厚生労働省より NDB データを受領した。

なお、当初、抽出条件は、先行研究 (伊藤班) と同条件で、患者の識別に ID1 のみを使用することとしていたが、ID1 のみでは保険者が変更となった場合に追跡不可となるため、ID1、ID2 の両方を使用するように条件を変更した。

特に、B 型・C 型肝炎患者は高齢者が多く、後期高齢者医療制度により保険者が変更となった場合も ID2 により追跡が可能となる。(NDB では患者の識別に保険者番号に由来する ID1 と氏名に由来する ID2 が用意されている。)

NDB の抽出条件を患者 ID1 のみ、から患者 ID1 もしくは患者 ID2 に変更したことにより、受領した NDB のデータサイズは想定を大きく上回った。

先行研究 (伊藤班) と比較すると 2012 年 4 月～2016 年 3 月の同期間において、データ件数が 10,003,684,132 件増 (約 100 億件増)、レセプト数が 505,391,647 件増 (約 5 億件増) となった。

解析方法は、提供された NDB データの CSV ファイルより、解析用データベースを作成した。

医科レセプト、DPC レセプト、調剤レセプト間の紐づけは、患者を一意に識別可能な患者 ID1 または患者 ID2 により行った。解析用 NDB データベースを作成した後、B 型・C 型肝炎患者に関する情報を次の 1～7 の手順にて抽出した。

手順 1：分析対象の抽出

手順 2：分析対象を B 型あるいは C 型肝炎患者のいずれかに分類

手順 3：B 型肝炎患者のうちフェイク病名の可能性が高い患者を除外

手順 4：抽出した B 型あるいは C 型肝炎患者の治療内容を分類

手順 5：抽出した B 型あるいは C 型肝炎患者の肝病態を分類

手順 6：検査目的の病名「肝がん」除外

手順 7：患者数等算出【最終的に明らかにする解析集計項目】

2012～2018 年度の NDB データより、B 型肝炎あるいは C 型肝炎に起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある (受療中の) 患者について、次の項目の解析および集計を行った。

- 1) 【入院および入院外】肝病態別 受療中の患者数 (2012～2018 年度)
 - ① 全体
 - ② 男女別
 - ③ 年齢階級別
 - ④ 地域ブロック
 - ⑤ 都道府県別
- 2) 【入院および入院外】2012～2018 年度の年平均成長率から求めた 2019～2021 年度の患者推移 (非代償性肝硬変・肝がん)
- 3) インターフェロン・インターフェロンフリー・核酸アナログ別肝炎治療受給者証交付実績と IQVIA 医薬品処方患者数、NDB 医薬品処方患者数の比較 (都道府県別 2014～2018 年度)
- 4) 厚生労働省肝炎対策室より依頼を受けた非代償性肝硬変・肝がんに関する個別解析項目 (全 23 項目)

C. 結果と考察

a. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究【モニタリング】

1) 長崎県小離島における HCV キャリアの micro-elimination を目指した取組み(山崎一美)

- 2019 年までの HCV RNA 陽性者は 79 名であった。陽性率は 1990 年の人口 4,651 人に対して 1.7%であった。
- 79 名中、男性 41 名 (51.9%)。出生年別は、1920 年-30 年台で 68%を占めていた。
- スクリーニング後、医療機関で IFN 治療が導入された症例は 4 例、IFN-free 治療は 6 例であった。Sustained viral responder (SVR) はそれぞれ 2 例、6 例であった。
- 島外へ転居して生死が不明である 19 例 (24%) を除いて、2020 年 10 月までの転帰について検討した。死亡は 53 例で、肝疾患関連死は 18 例 (30%)、他病死 35 例 (58.3%)。生存は 7 例 (11.7%) であった。生存中の 7 例は全員抗ウイルス療法にて SVR となっていた。
- 令和 2 年の HCV 抗体スクリーニング検査で新規感染者は確認されなかった。

以上により、HCV 抗体スクリーニングを開始した 1990 年の当該地区人口 4,651 人に対して、5,634 人が肝炎ウイルス検査を受診した。受診者が人口より多い理由は、1990 年以降に当該地区への転入者がいるためである。よって当該地域の住民のほとんどが受診したと想定される。しかしながら地域の撲滅を明らかにするために、小値賀町、長崎県国保連合会、長崎県後期高齢者医療連合会、共済組合、協会けんぽ・健保組合の協力をいただき未受診者の検索を行っている。

同時に令和 2 年度以降の肝炎ウイルス検診で新規陽性者の確認も継続している。令和 2 年度の健診において新規陽性者はいなかったが、新型コロナウイルス感染拡大の影響で受診率が低く、結果の信頼性は十分ではない。令和 3 年度以降の健診受診の評価が待たれる。

2) 肝炎ウイルス検査(opportunistic screening)で検出された HBV キャリアの genotype に関する研究(田中純子研究代表, 山崎一美)

- HBV キャリア 916 名における HBV DNA 量の分布については、Real time PCR を施行した結果、ウイルス量は、 1.0×10^8 copy/ml 以上のものが 191 例(20.9%)と最も多く、中央値 4.35×10^4 copy/ml(範囲: 1.0×10^2 未満~ 1.0×10^8 copy/ml 以上)であった。
916 例中 sequence 解析が可能であった 797 例 (SP 領域: 700 例、S 領域: 97 例) において、95.9% (693/723 例) が genotype C、3.7% (27/723 例) が genotype B、0.4% (3/723 例) が genotype A に属した。
- 日本全国における HBV genotype 分布
2005 年から 2006 年の日本における HBV の Genotype 分布図に、本研究の五島列島における HBV Genotype 内訳結果を追加し、国内の他の地域における HBV genotype 内訳と比較した結果、五島列島の HBV Genotype 内訳は九州の Genotype 内訳とほぼ同等であることがわかった。
- Full-Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 52 名の系統樹
SP 領域で Sequence が得られた 700 例のよりランダムで選出した 96 例に対して Full-Sequence 解析を試みたところ、現時点で 52 例の Full-Sequence が得られた。内訳は 1 例が Genotype A、51 例が Genotype C であった。
- Genotype A の株はスペイン株と最も近縁であった。Genotype C の株は全例 Genotype C2 であり、中国、台湾、ホンコン由来の株と近縁であった。

さらに、C2 の枝において、7 例、8 例、16 例と 3 か所に明らかな集積が認められた。16 例の集積は本研究で得られた他の株と系統樹上別の枝に独立して存在することが明らかになった。

3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査(「献血者における B 型肝炎ウイルスの水平感染の頻度」を含む) (佐竹正博)

【HCV】

2018年5月8日から、2021年1月13日までの間に収集された検体は、ベースライン検体2040本、退院後検体1575本、患者数にすると、ベースライン検体は1920人分、退院後検体は1254人分、両者そろっているのは1177人である。

2020年は新型コロナウイルスの感染拡大により、当該医療機関での入院加療患者の減少があり、検体の収集が進まなかった。

この医療機関では16の診療科の協力を得ている。男女比は、男性644人(51.4%)、女性610人(48.6%)、予想されるように60歳代、70歳代の患者で過半数を占めている。

退院後検体のある1254人のうち、HCV抗体が陽性であったのは41人(男性33人5.1%、女性8人1.3%)で、有意に男性に多く、また高齢者に多い。これら41人すべてがベースライン検体もHCV抗体陽性であった。総じて、対象となった1254人の中で、入院加療中にHCV抗体が陽転した例はない。

以上により、目的とする医療関連HCV感染を捉えるには、退院後の感染をまず見つけ出し、陽性であればベースライン検査(入院時検査)でも陽性であったかどうかを見ることが最も効率的である。

この研究の目標とする患者数は4000人であり、症例数がまだ不十分であることと、この研究に参加している医療機関が、医原性感染に対して厳重な対策を立てていることなども考慮に入れなければならない。あと1年の研究期間があるので、そこで更なる研究への参加を募る予定である。

【HBV】

観察期間にエントリーした献血者は、男性2,274,055人、女性1,060,028人、合計3,334,083人であった。このうち、NATのみの陽転化が79人、NAT+HBsAgの陽転化が63人、NAT+HBsAg+HBcAbの陽転化が52人であった。これら3者は新規感染者である。HBsAg単独陽転化が952人いたが、これはすべてNAT陰性で、HBsAg非特異反応とみなした。

HBcAb陽転化は938人おり、HBsAb陽転を伴わないHBcAb単独陽転者801人を除いて、HBs

抗体も同時に陽転した137人だけを真の感染とした。総じて、新規感染者を合計331人とした。

69歳まで10歳ごとの新規感染率は、20歳代が男女とも最も新規感染率が高く、10、30歳代がそれに続く。30歳代以後年齢を加えるにしたがってその頻度は低下する。どの年代でも男性が女性より高い感染率を示し、男女差は40、50歳代で大きくなる。10万観察人年あたりの新規感染率は人数比による粗陽性率とほぼ同じ傾向を示したが、10歳代の男性の新規感染率が20代のそれとほぼ同じレベルとなる。

次に、各年代の日本の人口を厚労省資料より抽出し、それに10万人年あたりの感染率を乗じて、各年代の1年間の新規感染数を推定した。新規感染数は全国で1年間に3,149人と見積もられた。20歳代で最も多く、以後加齢とともに漸減している。

以上により、HBV陽転者を見出すというコホート研究の目的からすれば、4年9か月という観察期間はやや短く、本来ならば10年ほど欲しいところである。しかしながら2014年以前は20本プールのNATが施行されており、2019年4月からは、血清学検査が富士レジオ社CLEIAからアボット社のCLIA(アーキテクト)に代わっており、一定の検査精度の下でのデータを収集するためには、4年9か月のスタディ期間とせざるを得なかった。

新規感染率は、人数比でみても10万人年あたり発生数でみても、20歳代が最も高い。次に多いのが10歳台で、これも性交渉が大きくかわるであろう。どの年代でも男性が女性よりも高い感染率を示す。加齢に伴って新規感染は少なくなるが、60歳代の女性でわずかに上昇気味なのが注目される。

これはHCV感染においてもみられる現象で、証左はないが、この年齢女性での、化粧などに関連した何らかの観血的な施術による感染ではないかと思われる。

これらのデータを解釈する際に注意しなければならないのは、これら献血者はすべて問診によるスクリーニングを受けていること、どれだけワクチン接種を受けているか、またHBV肝炎の既往があるかは不明であることである。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析(相崎英樹)

2012年の受診勧奨開始前はB型C型肝炎ウイルス陽性者の肝疾患専門医療機関受診率はいずれも35%程度だったが、毎年受診勧奨を行ったところ、2019年にはB型肝炎ウイルス陽性者の約80%、C型肝炎ウイルス陽性者の約90%が専門医療機関を受診していた。

30歳代以下の型肝炎ウイルス推定キャリア数は、毎年全体の5-10%程度であった。40-50歳代は減少傾向を示した。60歳代以上は、2014年まで35-50%程度、2015年以降は60%以上と推定キャリア数の過半数を占めた。全体で見ると2017年まで推定HBVキャリア数は減少傾向にあったが、2018年に増加したため、今後の傾向をみる必要があると考えられる。

C型肝炎ウイルス陽性者の推定キャリア数については、2012年には30歳代以下の推定キャリア数が約40%を占めたが、2018年になると70歳以上が大部分を占めた。全体で見ると推定HCVキャリア数は減少傾向にある。

以上により、田中らの疫学研究より見出された、自身が肝炎ウイルス検査陽性なことを知りながら肝疾患専門医療機関を受診しない陽性者が多く存在する問題について、個人情報に留意しながら、毎年郵送による受診勧奨を行ったところ、多くの陽性者を肝疾患専門医療機関を受診させることに成功した。

調査票の送付は自治体の負担軽減に大きく貢献した。

一方、日赤医療センターの協力を受けて、残存キャリア数の推定を行ったところ、B型、C型いずれも減少傾向にあるものの、B型では60歳以上、C型では70歳以上の高齢者が多く存在することが問題として見出された。

残存キャリア対策として、O市の医師会に働きかけ、かかりつけ医から肝炎ウイルス検査の受診を認識していない高齢者への受診勧奨を行ってもらう予定である。

5) 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホー

ト別に見た解析—(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

1. 出生年コホート別に見たHBs抗原・抗体陽性率

① HBs抗原検査成績

1986年4月から2020年3月までに、住民健診をはじめ各種健診でHBs抗原検査を受診した受診者総数は、637,294人であった。受診者の出生年は1914年～1989年であった。

HBs抗原検査受診者637,294人のうち、11,316人(1.78%)がHBs抗原陽性であった。

男性のHBs抗原陽性率は2.08%(5,961/286,596)95%信頼区間2.03%～2.13%)、女性のHBs抗原陽性率は1.53%(5,355/350,698)95%信頼区間1.49%～1.57%)と、男性の陽性率が有意に高率であった。

1914～1920年出生群(3.84%)と1941～1950年出生群(2.22%)にピークが認められた。

また、出生年10年毎の小計をみると、1968年出生群に3つ目のピーク、HBs抗原陽性率1.75%(146/8,337)が認められた。1968年出生群以降は再び減少に転じ、1981～1989年出生群は0.25%(37/14,767)まで低下した。

また、全県的にB型肝炎母子感染防止対策事業が実施された1986～1989年出生群のHBs抗原陽性率は0.08%と極めて低率で、対策を部分的に実施した1981～1985年出生群の0.33%に比べて有意に低下していることが確認できた。

出生年10年毎の男女別のHBs抗原陽性率はすべて男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。1914年～1920年出生群と1981年～1989年出生群を除く各群でその差は有意であった。

② HBs抗体検査成績

1986年4月から2020年3月までの間に、住民健診をはじめ各種健診でHBs抗体検査を受診した受診者総数は、268,880人であった。受診者の出生年は1911年～2000年であった。

268,880人の受診者のうち、HBs抗体陽性者は60,479人(22.49%)であった。

男性のHBs抗体陽性率は22.10%(27,726/125,436)、女性のHBs抗体陽性率は22.83%(32,753/143,444)であった。

出生年 1940 年までの集団における HBs 抗体陽性率は、30%以上の高率を示していた。出生年 1941 年以降の出生群においては 30%を切り、出生年 1970 年群の 8.43%まで直線的に減少した。

男女別・出生年 10 年毎の HBs 抗体陽性率を見ると、男女共に出生年が進むに従い HBs 抗体陽性率は低下した。また男女の HBs 抗体陽性率を比較すると、1911~1940 年出生群は、男性が女性に比べ有意に高率であった。

その後の、1961~2000 年出生群においては、逆転し女性の陽性率が男性に比べ高率であった。

2. 出生年コホート別に見た HCV キャリア率

① HCV キャリア率

1996 年 4 月から 2020 年 3 月までに、住民健診をはじめ各種健診で HCV 検査を受診した受診者総数は、528,214 人であった。受診者の出生年は 1922 年~1989 年であった。

HCV 検診受診者 528,214 人のうち、2,963 人 (0.56%) の HCV キャリアを検出した。

男性の HCV キャリア率は 0.56% (1,355 / 240,103)、女性の HCV キャリア率は 0.56% (1,608 / 288,111) と男女間に差が見られなかった。

出生年 10 年毎の小計を見ると、若年者ほど HCV キャリア率は低下した。特に 1971 年以降の出生群において HCV キャリア率は 0.1%未満となり極めて低率であった。

男女共に 1922~1930 年出生群の HCV キャリア率が最も高く、出生年が進むに従い HCV キャリア率は低下し、1981~1989 年出生群の男性は 0.00%、女性は 0.01%であった。

以上により、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、従来指摘されていた通り、いわゆる団塊の世代である 1944 出生群に陽性率のピーク (2.42%) が認められた。また過去にさかのぼってみると 1917 年の出生群にもピーク (4.51%) が認められた。また 1944 年出生群以降 HBs 抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の 2 つのピークより低率ながら、1968 年出生群 (1.75%) に 3 つ目のピークが認められた。

1968 年以降の出生群では HBs 抗原陽性率は再び低下しており、B 型肝炎母子感染防止対策

事業が全国的に実施された 1986~1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は、0.08%まで低下して極めて低率であることが確認できた。

出生年 10 年毎の男女別の HBs 抗原陽性率をみると、すべて男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

1911~2000 年出生群について、HBs 抗体陽性率の推移をみると、HBV の水平感染は減少し現在は極めて低率であると推測された。

また、岩手県における HCV キャリア率は 1922~1930 年出生年群が 1.72%であったものが若年化にともない低下し、1981~1989 年出生群においては、0.01%、と極めて低率を保っていることが明らかになった。

6) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

2013 年 4 月~2020 年 3 月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した 162,201 人について、一次スクリーニング HCV 抗体検査を Lumipulse Presto により実施した。

162,201 例中 Lumipulse Presto の測定値が 1.0 COI 以上を示し陽性と判定された者は 654 例 (0.40% 654 / 162,201) であった。HCV 抗体陽性例を HCV 抗体測定値により群別したところ、測定値 50COI 以上を示し「高力価群」と判定されたのは 227 例 (0.14% 227 / 162,201)、測定値 5~50 COI 未満を示し「中力価群」と判定されたのは 202 例 (0.12% 202 / 162,201)、測定値 1~5 COI 未満を示し「低力価群」と判定されたのは 225 例 (0.14% 225 / 162,201) であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 227 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった(判定理由②)47 例、の計 274 例 (0.17% 274 / 162,201) が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。

「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された 274 例中、HCV-RNA が陽性であった者は 241 例 (87.96%、2413 / 274

)、HCV-RNA が陰性であった者は 33 例 (12.04% 33 / 274) であった。

HCV 抗体「高力価群」で HCV-RNA が陰性であった 33 例中 22 例は自記式の問診が行われ、内 12 例に慢性肝炎の、9 例に肝障害の既往があった。

以上により、Lumipulse Presto を一次スクリーニングとする新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別し HCV キャリアを効率的に検出していることが確認できた。新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において NAT 実施率は 0.26% であった。

新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、HCV 抗原検査を削除したが、NAT 実施率は低く抑えられ、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。

また、HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 33 例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。HCV キャリアへの治療が進み、その割合が増加する傾向にある。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

7) 検診受診者を対象とした B 型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について(田中純子研究代表, 小山富子)

人間ドックまたは住民健診または職域健診を受診した 9,431 人を対象として、HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体を測定した。

1. HBs 抗原測定結果

HBs 抗原陽性率は 1.28% (121 / 9,431 95%信頼区間 1.06%~1.51%)、男性は 1.64% (80 / 4,881 95%信頼区間 1.28%~1.51%)、女性は 0.90% (41 / 4,550 95%信頼区間 0.63%~1.18%) で男性が有意に高率であり、すべての年代で男性の HBs 抗原陽性率が女性に比べ高率であった。HBs 抗原陽性率のピークは男女ともに出生年 1951 年~1960 年であった。

2. HBs 抗体測定結果

HBs 抗体陽性率は 17.01% (1,604 / 9,431 95%信頼区間 16.25%~17.77%)、男性は 16.25% (793 / 4,881 95%信頼区間 15.21%~17.28%)、女性は 17.82% (811 / 4,550 95%信頼区間 16.71%~18.94%) と男性に比べ女性がやや高い陽性率であった。

出生年別・男女別にみると、出生年 1913 年~1930 年群の陽性率が最も高く、出生年が進むに従い陽性率は低下した。出生年 1913 年~1930 年群、出生年 1931 年~1940 年群は男性の陽性率が高かった。しかし、出生年 1941 年~1950 年以降群では女性の陽性率が男性より高率であった。

3. HBc 抗体測定結果

HBc 抗体陽性率は 17.45% (1,646 / 9,431 95%信頼区間 16.69%~18.22%)、男性は 18.40% (898 / 4,881 95%信頼区間 17.31%~19.48%)、女性は 16.44% (748 / 4,550 95%信頼区間 15.36%~17.52%) と男性が女性に比べ高率であった。

男女ともに出生年 1913 年~1930 年群の陽性率が最も高く、出生年が進むに従い陽性率は低下した。

4. HBV 暴露率

HBs 抗原陽性者中 2 名 (出生年 1959 年女性と 1962 年女性) が HBc 抗体陰性であったことから、HBs 抗原陽性または HBc 抗体陽性を HBV 暴露率として算出したところ、男性が女性に比べ高率であった。

5. 「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陽性群」と「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性群」

HBs 抗体陽性者について、HBV の感染既往である「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陽性率」と HBV ワクチンによる獲得抗体である可能性が高い「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性率」を求めた。男女間に差は認められなかった。

男女ともに出生年 1913 年~1930 年群の陽性率が最も高く、出生年が進むに従い陽性率は低下した。

一方、「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性群」をみると、女性が有意に高率であった。

出生年 1941 年~1950 年以降群で男性に比べ、女性の陽性率が高い傾向が認められた。また、女

性は出生年 1941 年～1950 年以降群で出生年が進むに従い陽性率が上昇する傾向が認められた。

以上により、出生年 1961 年以降、男性より女性の HBs 抗体陽性率が高率であることが報告された。

岩手県において、出生年 1961 年以降の女性の感染の機会が増加しているか否かを明らかにすること目的として、HBs 抗原・抗体の測定に HBc 抗体の測定を加え、出生年 1913 年～1994 年の 9,431 人の集団における HBV 暴露率を男女別・出生年別に算出した。

HBV 暴露率は男性が女性に比べ高率であった。

また HBc 抗体陽性率は男女共に出生年が進むに従い HBV の感染の機会が減少していることが確認できた。

HBs 抗体陽性率をみると、男女共に出生年が進むに従い陽性率が低下していることが確認できた。

一方、女性の HBs 抗体陽性率が男性より高率となる出生年 1941 年～1950 年以降群で、HBV ワクチンによる獲得抗体である可能性が高く、その率が女性が男性に比べ高いことが分かった。

b. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 国内の透析施設における C 型肝炎状況と感染対策 (ガイドライン改訂含む) (菊地勲)

1. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドラインの改訂について

令和 2 年 4 月に公開された、透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン(五訂版)に、治療に関するステートメントおよび解説の記載を行った。

平成 30 年末の透析患者における HCV 抗体陽性率は 4.7% (12,734/268,667) と非常に高率であり、積極的な治療介入が望まれる。

令和 3 年年度は全国の透析施設を対象に、HCV 有病率の調査、ガイドラインの普及状況、HCV 感

染透析患者の治療状況を調査して、平成 29 年度調査と比較検討する。

2. わが国の透析患者における HCV 感染率

HCV 抗体検査をしている透析患者 268,667 人中の HCV 抗体陽性患者は 12,734 人であり、HCV 抗体陽性率は 4.7%であった。

HCV RNA 検査をしている患者 90,023 人中の HCV RNA 陽性患者 2,647 人であり、HCV RNA 陽性率 2.9%であった。また、HCV 抗体検査と HCV RNA 検査の両方を行っている患者で、HCV 抗体陽性患者は 6,389 人おり、この HCV 抗体陽性患者の HCV RNA 陽性は 2,398 人で、ウイルス血症の割合は 37.5%であった。

平成 30 年に新たに透析を始めた透析導入患者では、HCV 抗体検査をしている 27,210 人中の HCV 抗体陽性患者は 1,123 人であり、HCV 抗体陽性率は 4.1%であった。また、透析導入患者で HCV 抗体検査と HCV RNA 検査の両方を行っている患者での、HCV 抗体陽性患者は 509 人おり、この HCV 抗体陽性患者の HCV RNA 陽性は 177 人で、ウイルス血症の割合は 34.8%であった。

以上により、透析患者の HCV 抗体陽性率は、平成 27 年が 6.2%、平成 29 年が 5.2%、平成 30 年が 4.7%と、1 年間に 0.5%の割合で陽性率が低下している。

1980 年代の透析患者での HCV 抗体陽性率が高い原因は、透析施設での水平感染と腎性貧血に対する輸血が大きな要因であったが、ガイドラインに基づく透析施設での感染対策の徹底と腎性貧血に対する治療薬の登場により、透析導入後の新規感染は年々減少している。現在の透析患者での HCV 抗体陽性率の高い原因は、透析導入時、つまり保存期の慢性腎臓病期からの高い HCV 抗体陽性率が原因と考えられる。実際に平成 30 年の透析患者全体の HCV 抗体陽性率は 4.7%、透析導入患者の陽性率は 4.1%である。

また、透析患者において抗ウイルス療法が行われていない無治療の HCV 抗体陽性透析患者では、HCV RNA 陽性率は 75%程度であることが報告されている。

今回の調査で、透析導入患者での HCV 抗体陽性患者のウイルス血症の割合は 34.8%、全透析患者での HCV 抗体陽性患者のウイルス血症の割合は 37.5%であり、透析患者における抗ウイル

ス療法は、HCV RNA 陽性者の半数程度に行われていると推定される。

今後は透析施設からの HCV 撲滅をめざして、ガイドラインの啓発を行い、肝臓専門医への紹介、その後の治療の推進に繋げていく。

2) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討～HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価～(日野啓輔, 仁科惣治)

年齢中央値は 25 歳 (21-48 歳)、女性が全体の約 76%であった。HB ワクチンの種類に関しては、ビームゲン 98 例 (74%)、ヘプタバックス 39 例 (26%) であった。

HB ワクチン投与後の HBs 抗体価の中央値は、80.7 (10.6-847.7mIU/mL) であった。

HB ワクチン投与後の HBs 抗体価で 2 群 (① 10-100mIU/mL, ②100mIU/mL 以上) に分けて比較を行った。その結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化 (<10mIU/mL) 率は、有意差は認められなかった。HBs 抗体価低下量 (Δワクチン接種後～経過観察時) は、HB ワクチン投与後の HBs 抗体価が高い方が有意に高かった ($P<0.01$)。

また、HB ワクチン投与後からの経過観察期間で 3 群 (①2 年以内, ②2-4 年, ③4 年以上) に分けて比較を行った。その結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化 (<10mIU/mL) 率は、有意差は認められなかった。さらには、HBs 抗体価低下量は、経過観察期間と HBs 抗体価低下量との関連性は認められなかった。

一方で、HB ワクチン投与後は、ワクチン接種後の HBs 抗体価や経過観察期間にかかわらず、一部には HBs 抗体価が低下しない症例も存在することが明らかとなった。

さらに、HBs 抗体価低下量に及ぼす関連因子 (年齢、性別、ワクチン投与後からの経過観察期間、投与されたワクチンの種類、ワクチン投与後の HBs 抗体価) の解析を行ったが (ロジスティック解析)、独立した関連因子は認められなかった。

尚、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した 20 例に対して HB ワクチンブースター接種 (1 回) が実施されたが、全例 HBs 抗体陽転化が確認された。

3) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

1-① 岩手県の年代別 HCV 陽性率の推移

岩手県の HCV 陽性率は 2010 年 0.74%、2019 年 0.58%であった。年代別にみても 2010 年に比較して 2019 年は減少していた。

1-② 医療圏別、年齢調整 HCV キャリア率および推定 HCV キャリア数の推移—40～74 歳—

40～74 歳の岩手県の年齢調整 HCV キャリア率は 2009 年 0.76%、2019 年 0.33%であった。県内のすべての医療圏で 2009 年に比べて 2019 年の年齢調整 HCV キャリア率は低率となっていた。

また、40～74 歳の医療圏別、推定 HCV キャリア数は、県内の 9 医療圏すべてで 2009 年に比べて 2019 年の推定 HCV キャリア数は低下していた。

県全体でも 2009 年 4,735 人、2019 年 2,227 人と 2009 年に比べて 2019 年の推定 HCV キャリア数は 2,508 人低下していた。

岩手県医療費助成制度の交付件数から最終治療が IFN ベース治療であったのは 530 名、IFN フリー治療であったのは 1,763 名であった。

2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い HCV が排除された 40～74 歳の HCV キャリア数は 2,313 人 (1,783 人+530 人) と推定された。

1-③ 県内の S 町の HCV 治療状況、HCV 陽性率および肝がん死亡率の推移についての検討

2014 年は 50%、2016 年は 76%、2019 年は 73% (未記入を除くと 85%) が抗ウイルス療法を受けていた。

2-① 当県における HCV 検査受検率

当県における 40～79 歳の HCV 検査受検率は 58%であり、42%が未受検の状態であった。

2-② 肝炎検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況

受診はがき回収数から検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況をみると、2012 年

度から 2018 年度までは 60.7%が受診、39.3%が未受診であった。

2-③ HCV キャリアの医療機関受診状況

2002 年度から 2019 年度までの HCV キャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が減少傾向にあり 2019 年度は抗ウイルス治療により著効となった 22.6%を含め 39.8%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2019 年度は 49.0%が来院しなくなっていた。

3 検診で HCV 感染を知り、当院受診後來院しなくなり、今回、再受診して IFN フリー治療を受けた 9 名にアンケートを行った結果、受療のきっかけは「医療従事者からの勧め」が 4 名、「紹介された病院の主治医に話を聞いて」が 3 名、「知人や家族からの勧め」1 名、「メディアを通じて」が 1 名であった

以上により、岩手県における HCV elimination の状況について検討を行った結果、2009 年に比較して 2019 年では HCV 陽性率、40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数は低下していた。特に、40～74 歳の推定 HCV キャリア数は 2009 年 4,735 人から 2019 年 2,227 人と減少していた。

そして、2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い HCV が排除された 40～74 歳の HCV キャリア数は 2,313 人(1,783 人+530 人)と推定され、このなかで、医療費助成制度を利用して HCV 排除した人数も 2,064 人と推定されたことより、医療費助成制度は有効利用されていると考えられた。

また、すべての医療圏で 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数も 2019 年は 2009 年に比べ低下していた。

県内の S 町でのアンケート調査の結果より、抗ウイルス療法を受ける人が増えていると考えられた。そして、S 町の肝がんの対人口 10 万人あたりの死亡率、標準化死亡比は減少傾向にあった。

以上より、岩手県における HCV elimination はすすみつつあるが、引き続き、動向をみてゆく必要がある。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

1. 背景

HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者ともに女性が多かった。肝炎ウイルス検診陽性時(あるいは専門医療機関初診時)の平均年齢は、HBs 抗原陽性者は 59.9 歳、HCV 抗体陽性者は 63.4 歳、平均観察期間は、それぞれ 6.4 年、8.2 年であった。

2. HBs 抗原陽性者の解析

2019 年 3 月末現在無症候性キャリア 384 名(71.8%)、慢性肝炎 133 名(24.9%)、肝硬変 18 名(3.3%、代償性 15 名、非代償性 3 名)、核酸アナログ製剤投与中が 90 名(15.2%)であった。

3. HCV 抗体陽性者の解析

494 名の HCV 抗体陽性者は、全員初診時 HCV RNA が陽性であった。2019 年 3 月末現在、肝硬変 69 名(14%、代償性 44 名、非代償性 25 名)、慢性肝炎 427 名(86.4%)であった。378 名(76.5%)が抗ウイルス療法実施済みで、そのうち 239 名(63.2%)が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。

抗ウイルス療法が実施された 378 名中 270 名(71.4%)が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。ウイルス駆除は、340 名(68.8%)で達成され、そのうち 221 名(65%)が直接作用型抗ウイルス薬によるものであった。非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が 154 名(31.2%)であった。

4. 肝炎治療費助成制度利用状況

HBs 抗原が陽性で、核酸アナログ製剤投与中が 90 名(15.2%)、そのうち 78 名(86.7%)が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。

また HCV 抗体が陽性で、抗ウイルス療法が実施された 378 名中 270 名(71.4%)が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。一人あたりの助成制度の平均利用回数は 1.35 回であった。

以上により、今回、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を石川県が行っているフォローアップ

事業「石川県肝炎診療連携」参加同意者を対象に実施した。

HBs 抗原陽性者の解析では、経過で 90 名(16.8%)が、核酸アナログ製剤の投与を受けていた。核酸アナログ製剤投与の対象となることが多いと考えられる慢性肝炎と肝硬変患者数は、今回の解析では、133 名+18 名=151 名である。これらの 151 名における核酸アナログ製剤利用率は、59.6%となる。この結果は、HBV 感染者の中で本来核酸アナログ製剤の投与の適応があるにもかかわらず投与されていない患者が存在することが示唆された。

HCV 抗体陽性者に関しては、全ての HCV 感染者が抗ウイルス療法の対象となると考えられるが、今回の解析では抗ウイルス療法の実施率は、全体の 76.5%にとどまっていた。

未実施の患者は、実施された患者に比べて、初診時、有意に高齢、FIB4 が高値、血小板、トランスアミナーゼが低値であった。この結果は、初診時に高齢で肝機能が正常な患者は、抗ウイルス療法が実施されない傾向があること、一方、そのような患者でも肝線維化が進行している可能性があることを示唆している。

肝炎治療費助成制度の利用率に関しては、HBV 感染者では 86.7%、HCV 感染者では 71.4%にとどまっていた。肝炎治療費助成制度を用いることが必ずしも自己負担軽減につながるわけではないが、十分な肝炎治療費助成制度利用勧奨が行われていない可能性も示唆された。

5) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

1. PFM システムへの肝炎ウイルス検査結果情報提供組み入れ前後の肝炎治療受診状況の比較

東京医科大学茨城医療センターにおいて、PFM への肝炎ウイルス検査結果情報提供システムの導入前後における肝炎ウイルス検査陽性患者の専門医受診率は、PFM システムへの導入前(2018 年 4 月～2019 年 3 月)と導入後(2019 年 4～8 月)の期間中、該当者は、それぞれ 1972 人と 816 人であった。

システム導入前の未受診率は 41%であったが、導入後は 15%まで減少した。一方、受診率は、導入前は 28%であったのに対し、導入後には 47%に増加した。フォロー中の割合は、導入前後で大きな変化はなく(導入前 20%、導入後 19%)、終診率(他院を受診)は、導入前は 11%、導入後は 19%であった。

2. HCV 感染者の受診経路の評価

肝疾患連携拠点病院である東京医科大学茨城医療センターにて、2019 年 6 月～2020 年 6 月の間で HCV に対する治療を開始した患者は、50 名(平均年齢 62.3 歳)であった。その患者の受診経路について、「他医療機関からの紹介」は 78%で、PFM システムへの組み込みにより受療に結び付いた「院内他科からの紹介(院内連携)」は 10%であった。

一方、茨城県内の市中基幹病院における HCV 治療の新規受診者数は、2015 年 25 名、2016 年 73 名、2017 年 56 名、2018 年 29 名であった。その内、「他医療機関からの紹介」は、それぞれ、56%、65%、63%、55%であり、肝疾患連携拠点病院(東京医科大学茨城医療センター)と比較し、やや低かった。一方、「院内他科からの紹介(院内連携)」が約 30%であり、肝疾患連携拠点病院よりも多い傾向があった。「本人希望で受診」は、7～17%であった。

3. 茨城県における市町村別 HCV 治療費助成金受給件数

平成 21 年～令和元年度の期間、茨城県にて肝炎治療費の助成を受けた HCV 陽性者は、9,059 名であった。

肝炎治療費助成の受給件数・受給者数は、昭和 22 年生まれ(令和 2 年時点で 73 歳)が最も多く、403 名であった。また、昭和 10 年代～40 年代にかけて、全体的に助成件数が多く、昭和 10 年生まれから昭和 46 年(令和 2 年時点で 49～85 歳)の年齢層で、概ね生年あたり 100 件を上回り、特に、昭和 16 年から昭和 37 年(58～79 歳)の間が顕著で、概ね生年あたり 200 件以上であった。

また、茨城県内の出生年毎の肝炎治療費助成の受給件数を地域別にみると、県南・県西地域では、昭和 20 年出生を中心に受給件数がピークであった一方、県央・県北地域ではピークが昭和 20

～30年出生の間に広くまたがり、鹿行地域では、ピークが昭和30年代前半出生層にみられた。県内地域の違いでHCV肝炎治療を受療した年齢層に若干の違いがあった。

昭和14～28年生まれの期間において、推定HCV陽性者数と受給件数が概ね一致していた。より高齢層の昭和7年生まれまでは、推定HCV陽性者数は高齢に従い増加する一方、受給件数は減少していたため、推定HCV陽性者数に対する受給件数は大きく下回った。一方、昭和29年以降生まれの年齢層では、推定数に出生年毎に変動がみられるが、概ね、受給件数が推定数を上回っていた。

以上により、本研究では、「PFMシステム」内に情報提供の仕組みを構築し、効果についての検証を行った。

PFMシステムへの導入により、受診率向上に非常に高い効果をもたらしている事が確認された。

HCV陽性者が受診に至る経路について、本システムは市中基幹病院をはじめ、県内の多くの病院に展開する事により、より多くの未治療陽性者を受療に結びつける事ができると期待される。

また、HCV陽性者の地域における排除(elimination)の状況を把握するため、茨城県における肝炎治療医療費助成金受給状況を検証し、助成件数の地域差は、単純な陽性者数の違いに依ると推測されるが、肝炎治療についての啓発活動や医療機関などにおける治療システムの地域差が影響している可能性も考えられる。

本検討において、高齢者層を除く年齢層では、HCV陽性者の治療が進んでいると推測されるが、地域のHCV陽性者排除をより進める事が、肝がん撲滅に重要である。まずは、医療機関へのアクセスが増える50-60歳代の患者を見逃さず治療する事、次に若年齢の感染者を減少させていく事が、重要なステップになると考えられる。

6) B型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究(保坂哲也)

核酸アナログ製剤投与中のB型慢性肝疾患症例1073症例を対象に、背景因子と経時的に測定

したHBコア関連抗原(HBcrAg)を用いて、投与開始後1-7年までの各時点での肝発癌予測リスクモデルを作成した。

以上により、作成したモデルは年齢、肝硬変の有無、治療中のHBcrAg量の3因子で構成した。Training setとTest setにおける肝発癌予測のTime-dependent AUROCはいずれのセットにおいても、いずれの時点においても0.811-0.854であった。

7) 岐阜県におけるウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の状況・取り組み(清水雅仁, 杉原潤一)

1. 肝炎治療医療費助成制度の利用からみたウイルス肝炎の治療状況

2008年4月から2020年9月にかけてのインターフェロン(IFN)治療助成件数は2535件(B型肝炎99件、C型肝炎2436件)であった。B型肝炎のIFN助成症例の77.8%は39歳以下であった。

2010年4月から開始されたB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療の新規助成件数は、2020年9月までに2837件(慢性肝炎86.3%、代償肝硬変11.8%、非代償肝硬変2.0%)であり、高齢者も含め全ての年代で投与されていた。新規助成申請の約40%は再活性化予防目的であった。

2014年10月から開始されたC型肝炎に対するIFNフリー(DAA)治療の助成件数は、2020年9月までに3610件あり、IFNの助成件数(2008年4月から2020年9月までで2436件)を越えているが、新規の申請件数は2015年の126.8件/月をピークに年々低下傾向であり、特に2020年度の9月までの件数は10.2件/月と大きく減少していた。DAA治療を受けた年齢は、70～79歳が33.9%、80歳以上が12.2%を占めており、高齢者でも多く投与されていた。DAA治療を受けたC型肝炎の病型は、83.9%が慢性肝炎、15.4%が代償性肝硬変、0.7%が非代償性肝硬変であった。

ソフォスブビル+ベルパタスビル(SOF/VEL)併用治療の申請件数は28件(2020年9月まで)であり、25例(89.3%)が非代償性肝硬変に、3例(10.7%)がDAA非治療再治療に用いられていた。

2. 岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の現状

2018年12月から2020年11月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は7件であった。国の試算による岐阜県の予想事業対象者数は114件であり、予想の6.1%であった。

以上により、2020年のB型肝炎に対する核酸アナログ製剤の新規申請件数は前年度比の47.2%、C型肝炎に対するDAA製剤の新規申請件数は前年度比の46.8%と大きく減少していた。これに関しては、COVID-19による受診控えや検診機会の減少が関連していると考えられるが、申請件数の推移に関しては引き続き調査の継続が必要である。

B型肝炎、C型肝炎とも治療はガイドライン通りに適切に行われており、対象年齢や病型の割合も大きな変化は見られないが、医療の高度化を考えると、B型肝炎に関しては再活性化予防を目的とした新規核酸アナログ製剤開始症例が増える可能性がある。またC型肝炎におけるDAA治療症例に関しては、初回例が占める割合がますます増加すると思われる。

岐阜県では、今後は毎年の受診状況調査の結果を解析し、初回精密検査や定期検査の未受診者等への適切なアプローチについて検討していく。

医療従事者側への活動として、岐阜県病院協会に協力を依頼し、県内医療機関を対象にした「感染対策講習会」、「医療安全講習会」にて講演を行い、医療機関受診者における肝炎ウイルス陽性者の拾い上げについて強化した。本活動の成果についても解析を行っていく。

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数が予想より少なかった理由としては、制度・システムの運用に加え、周知方法や指定医療機関の数などの問題があげられる。現行制度の見直しに伴い、本制度の実態調査も継続して行っていく。

8) HCVに起因する非代償性肝硬変症に対するDAA導入後の肝予備能の変化に対する研究お

よびDAAによる初発肝癌根治後の再発頻度の検討(鳥村拓司)

1. C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果、安全性、および肝予備能や臨床症状の改善に関する検討

(1) 患者背景

対象とした32症例のうち、男性8例、女性24例であり、年齢は30歳代が1例、40歳代が3例、50歳代が4例、60歳代が6例、70歳代が13例、80歳代が5例であった。

(2) 治療成績

全例でソフォスブビル+ベルパタスビルでの治療終了時、治療終了後4,12週すべてでHCV RNAの陰性化が確認された。

(3) 安全性・副作用

副作用は10例に認められ、その内訳は、倦怠感が2例、悪心・嘔吐が2例、掻痒感が2例、感冒様症状が2例、頭痛が1例であった。さらに、治療中に静脈瘤の破裂による死亡が1例に認められた。この症例はChild-Pugh score 14, MELD score 28で肝移植を検討中の症例であった。

2. 肝細胞癌を根治したのちにDAAを導入しC型肝炎ウイルスを駆除した症例における肝細胞癌の多中心性再発の頻度およびその特徴に関する検討

(1) 患者背景

ミラノ基準を満たす初発肝細胞癌症例のうち2003年から2017年までに久留米大学病院で肝切除術もしくはラジオ波焼灼療法で根治的治療を受けた症例485例。このうち、ウイルスを駆除できなかったが肝細胞癌発症前にインターフェロン治療を受けた症例、DAA治療を受けた症例は各々、141例と1例であった。また、310例は肝細胞癌発症前に抗ウイルス療法は受けていなかった。

(2) 治療成績

5年生存率が69.7%、10年生存率が39.5%、15年生存率が22.8%であった。一方、肝癌の再発率

は根治術後 1 年で 19.3%, 2 年で 43.6%, 3 年で 59.5%であった。

肝細胞癌根治術後の再発に関する検討において、プロペンシティブスコア マッチ前では、DAAs によるウイルス駆除例では 1,3,5 年再発率が、有意に DAAs で肝細胞癌根治術後に C 型肝炎ウイルスを駆除した症例の方が、肝細胞がんの再発率は低かった。プロペンシティブスコアマッチにて症例の背景を合わせたのちの検討でも、有意に DAAs で肝細胞癌根治術後に C 型肝炎ウイルスを駆除した症例の方が、肝細胞がんの再発率は低かった。

プロペンシティブスコア マッチ後の症例における肝細胞がん再発に関与する因子の検討に関しては、対照例も含めた解析において多変量解析で C 型肝炎ウイルスが駆除されていない症例と肝細胞癌初発前にインターフェロン治療が行われなかった症例が肝癌再発の危険性が増加することが明らかとなった。

以上により、C 型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果、安全性、および肝予備能や臨床症状の改善に関する検討について。

今回も多くの症例は、治療終了後 12 週までの観察であったが、今後長期的観察で肝予備能の改善がみられるのか、時間をかけても改善がみられないのかが明らかとなると思われる。さらに今後の課題として、どのような症例で肝予備能の改善が期待できるのかを明らかにする必要があると考えられた。

肝細胞癌を根治したのちに DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスを駆除した症例における肝細胞癌の多中心性再発の頻度およびその特徴に関する検討について。

今回の検討において、根治術後に DAAs でウイルスを駆除された症例での肝癌再発率は、ウイルスを駆除されなかった症例に比べて優位に低かった。今後の検討課題として、DAAs でウイルスを駆除する方が、生存期間の延長に寄与するか。さらに、どのような症例が再発しやすいかを明らかにしていく必要があると思われる。

9) C 型肝炎ウイルス排除後に初発した肝細胞癌の特徴と予後(豊田秀徳)

1. SVR 後 HCC と HCV 持続感染 HCC の比較

初発 HCC 診断時の状況を比較すると、サーベイランス下で発見された HCC は、SVR 例で 181 例中 178 例 (98.3%)、HCV 持続感染例で 215 例中 127 例 (59.1%) と前者で有意に高かった ($p<0.0001$)。

サーベイランス下で発見・診断された HCC (SVR 例 178 例・HCV 持続感染例 127 例) を比較した。診断時の特徴を比較すると、SVR 例において、HCC の最大腫瘍径は有意に小さく ($p=0.0002$)、単発症例の割合が有意に高かった ($p=0.0008$)。また HCC の腫瘍マーカーである AFP・AFP-L3 は有意に低かった ($p<0.0001$)。残存肝機能を比較すると、いずれの群も全例 Child-Pugh class A の症例であったが、ALBI score を比較すると SVR 例で有意に低く、肝機能は良好であった。一方、根治治療(肝切除または経皮的局所療法)を施行された症例の割合は同等であった ($p=0.6512$)。

2. SVR 後 HCC と HCV 持続感染 HCC の診断後の生存率

SVR 後 HCC と HCV 持続感染 HCC の初発診断後の生命予後を比較すると、生存率は SVR 後 HCC で有意に高かった ($p<0.0001$)。

年齢・性別・ALBI score・腫瘍径・腫瘍個数・門脈浸潤を因子として propensity score matching を行なって再度比較したが同様の結果であった ($p=0.0174$)。

3. ③SVR 後 HCC と HCV 持続感染 HCC の根治治療後の再発率

初発 HCC に対して根治治療が施行された症例 (SVR 例 148 例・HCV 持続感染例 103 例) でその後の再発率を比較すると、両群間に差は見られなかった ($p=0.7484$)。

そこで両群において、初発 HCC 診断時と再発診断時の間の残存肝機能の変化をみるため ALBI score を比較すると、SVR 例では初発時に比して再発時には ALBI score が有意に低下し ($p=0.0191$) 肝機能が改善していたのに対し、HCV 持続感染例では ALBI score が有意に上昇して ($p<0.0001$) 肝機能の悪化が認められた。この結果、再発 HCC に対して再度根治治療が施行できた症例は SVR

例で 56 例中 45 例 (80.4%)、HCV 持続感染例で 46 例中 22 例 (47.8%) と前者で有意に高かった ($p=0.0008$)。このため初回再発後の生存率も SVR 例で有意に高かった ($p=0.0087$)

10) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握 大規模住民健診を用いた検討(田中純子研究代表)

本研究では日本の大規模検診受診者コホートデータを解析し、①一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率・罹患率および関連するリスク因子 ②健診エコー受診者および NAFLD 集団における FIB4-index 値の分布 を明らかにした。

① 脂肪肝有病率については、非飲酒者 (N=65,194) では 27.6%、中量飲酒者 (N=8,424) では 28.5%、多量飲酒者 (N=2,052) では 28.0% であった。多変量解析の結果、非飲酒群と多量飲酒群の脂肪肝有病頻度には有意差を認めず、肥満がもっとも強く脂肪肝有病に関連する独立因子であることが示された (AOR 6.3, 95%CI 6.0-6.5)。糖尿病合併例では 2.5 倍 (95%CI: 2.3-2.7)、性別では男性が女性の 2.0 倍 (95%CI: 1.9-2.0)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.5 倍 (95%CI: 1.4-1.6)、60 歳以上は 1.2 倍 (95%CI: 1.9-2.0)、脂肪肝有病リスクが高いことが示された。

一方、脂肪肝罹患率については、非飲酒者 3,084/10 万人年 (95%CI: 2,997-3,172)、中量飲酒者 3,754/10 万人年 (95%CI: 3,481-4,042)、多量飲酒者 3,861/10 万人年 (95%CI: 3,295-4,497) であることを明らかにした。

NAFLD の罹患率についての報告は少ない。アジアにおける NAFLD incidence に関するメタアナリシス解析では、52.34 per 1,000 (95%CI: 28.31-96.77) と報告されているが、大規模 Retrospective cohort study によって一般集団の脂肪肝罹患率を飲酒量別に示した報告はこれまでにない。

脂肪肝罹患リスク因子については、多変量解

析の結果から、飲酒量は有意に関連する因子ではなく、肥満がもっとも強く関連する独立因子であることが明らかとなった (AOR 2.4, 95%CI 2.3-2.6)。糖尿病合併は 1.5 倍 (95%CI: 1.3-1.7)、男性は 1.5 倍 (95%CI: 1.4-1.6)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.3 倍 (95%CI: 1.2-1.4) 脂肪肝罹患リスクが高いことが示された。脂肪肝は可逆性のある疾患であるため、一般集団における治癒率についても今後検討していく必要がある。

多くの症例において、アルコール要素と肥満要素はオーバーラップすることから、両者を鑑別することの意義については見直しの議論がある。本研究においても、多量飲酒者脂肪肝の実に 57.5% は肥満者であり、リスクがオーバーラップしていた。また、飲酒量で疾患を定義することについては、飲酒情報について過小自己申告しがちであるという問題や、過去の飲酒状況が反映されていないという問題がある。そのため、非飲酒者脂肪肝 (NAFLD) や中量飲酒脂肪肝に分類された人のなかには、過小自己申告した多量飲酒者や、過去多量飲酒者が含まれている可能性がある。また、non-alcoholic の定義はアルコールゼロではなく、男性 30g/日未満、女性 20g/日未満の飲酒は含まれていることから、NAFLD に分類された人においても脂肪肝発生にアルコール因子が寄与している可能性もある。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD) はより実態に合っていると考えられた。

疫学データをもとにモデリングにより推定された報告によると、肝線維化の進展した (ステージ 3 以上) NASH の日本国内患者数は、2016 年では 66 万人、2030 年には 99 万人にまで増加することが予測されている。アルコール性であっても非アルコール性 (obesity-based) であっても、脂肪肝に対する予防と治療の基本は生活習慣の見直しであり、そのための支援が重要である。

本研究では、健診エコー受診者を対象とし脂肪肝有病頻度を算出したが、エコー検診を受診している人は健診受診者全体の 1 割足らずであ

り、過去に脂肪肝を指摘された人はエコー検診を受けるという選択バイアスから、脂肪肝有病率が過大評価されている可能性もある。無作為抽出した一般集団を対象とした調査によって検証される必要がある。

② 健診エコー受診者集団における FIB-4 index は高齢群ほど高値に分布し、60 代では 3.8%、70 代では 16.4% が肝線維化高リスクとされる 2.67 以上に該当した。一般集団における FIB-4 index には、年齢因子が与える影響が大きいことが示唆された。FIB-4 index の計算式には年齢が含まれているため、年齢に応じて診断率が変換することがこれまでも報告されている。FIB-4 index は、NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (日本消化器病学会・日本肝臓学会) にも示されているとおり、肝疾患の診断がついた症例に対して用いるべき指標であり、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

一方、健診エコー受診者のうち NAFLD 集団では、いずれの年代においても、非飲酒者・脂肪肝なし集団と比べ FIB-4 index は有意に低値であった。その理由を探るため、FIB-4 index の計算式に含まれる項目である AST、ALT の分布について評価した結果、非飲酒者・脂肪肝なし集団では AST 優位 (AST/ALT > 1.0 の割合 60.0%)、NAFLD 集団では ALT 優位 (AST/ALT > 1.0 の割合 14.8%) の分布を示した。FIB-4 index 計算式の性質上、AST 優位の肝機能正常例では ALT 優位の軽度肝障害例よりむしろ Fib 4 が高値となる場合がある。AST は心、肺、肝、腎、筋肉、赤血球に分布し、肝特異性は低い。ALT は肝の細胞質に多く含まれ、肝特異性が高い。肝障害時には血清 AST、ALT とともに上昇するが、半減期の違いから、アルコール性肝障害や肝硬変では AST > ALT、慢性肝炎や脂肪肝では ALT > AST となることが知られている。肝線維化指標として設計された FIB-4 index の計算式では、AST が分子、ALT が分母に含まれており、何らかの肝障害がある症例においては有用な指標である。

一方、一般集団に対する肝線維化一次スクリ

ーニングに FIB-4 index を用いることについては、一般集団でも AST > ALT であるという点からみても、適さないと考えられた。

C. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究

(班長研究)

1) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業 (広島県 pilot 対策) (2020 年度報告) (田中純子研究代表)

1. コロナ禍における実施であったことから、会場内の密を回避するために 30 分毎の事前予約枠による人数調整を行い、検温やマスク着用、消毒・換気など感染防止対策を徹底した。結果として、A 町では 606 人 (参加率 14.5%)、K 市では 584 人 (19.5%)、O 市では 459 人 (15.3%)、合計 1,649 人 (14.5%) の参加を得られた。
2. HBs 抗原陽性者は A 町 3 人 (0.5%)、K 市 5 人 (0.9%)、O 市 9 人 (2.0%) であった。HCV 持続感染者は A 町 3 人 (0.5%)、K 市 0 人 (0%)、O 市 0 人 (0%) であった。
3. 見いだされた HBV 陽性者 17 人中 6 人 (35.3%) は今回の検査で初めて感染が発覚した。そのうち 1 人には肝機能障害が認められ、FibroScan 検査では高度線維化が疑われた (肝硬度 8kPa)。
4. 見いだされた A 町の HCV 陽性者 3 人にはいずれも肝機能障害が認められ、うち 2 人は今回の検査で初めて感染が発覚した。
5. 見いだされた陽性者に対しては、広島県肝疾患フォローアップシステムの案内や専門医療機関の一覧等を個別に配布し医療機関受診を勧奨したところ、K 市の HBV 陽性者 5 人中 2 人、O 市の HBV 陽性者 9 人中 4 人が新たにフォローアップシステムに登録した (2021 年 4 月末現在)。
6. コロナ禍の影響もあり参加率が 2 割未満にとどまったため、有病率の絶対精度 0.2% を担保できなかったことを考慮し、A 町は HBV Elimination 准到達地域、K 市・O 市は未到達

地域、HCVについてはA町・K市・O市ともにElimination 准到達地域と判定した。

7. 肝炎に関する知識啓発活動の課題抽出のため、「肝炎ウイルス検査に関する情報や広告などを見たことがない」人の特徴について多変量解析を用いて検討した結果、男性、年齢40歳未満、年齢40-50代、健康に関する情報に興味がない、非医療職がそれぞれ独立して有意に関連する因子であった。「肝炎ウイルス検査に関する情報や広告などをみたことがある」人(N=864)にとって、印象に残っている媒体としては、テレビCMが最多(50.8%)、次いでテレビ番組(42.2%)、新聞記事(23.4%)の順であった。
8. これまで肝炎ウイルス検査を受検した認識がなかった人は1,389人(84.2%)であった。そのうち、未受検の理由(複数回答可)は「きっかけがなかったから」(44.4%)が多く、今回受検した理由としては「自分宛に案内状が届いたから」53.6%が最も多く、次いで「無料で検査を受けられるから」52.0%、「無料で肝臓エコー検査や血液検査などのオプション検査を受けられるから」44.6%、「案内状に書かれていた内容を読んで、自分の健康のために検査の必要性を感じたから」44.1%であった。
9. 陽性者の専門医療機関受療を促進するため、本事業の一環として、非専門医療機関向け資料(ウイルス検査実施後の手順書等)を開発した。計1,290部の申し込みがあり発送した。
10. オプション検査として実施した無料ヘリコバクターピロリ抗体検査では、オリジナルリーフレットを作成し、事前に対象者に配布した。陽性が判明した住民(計634人)に「ピロリ菌検査要精密検査者追跡票」を送付し、医療機関に対して精密検査結果のフィードバックを依頼したところ、2021年3月8日までに、331件(52.2%)の回答があった。ピロリ抗体陽性住民331人中、早期胃癌が1人(0.3%)、早期胃癌疑いが2人(0.6%) 今回の検査をきっかけに見つかっている。

2) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査とFibroScan検査結果に基

づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布(田中純子研究代表)

1. 肝臓エコー検査とFibroScan (Controlled attenuation parameter, CAP)検査のいずれにおいても脂肪肝ありと判定された人は46.3%(226/488)であり、肝臓エコー検査では脂肪肝あり・FibroScan (CAP)では脂肪肝なしと判定された人は11.1%(54/488)、肝臓エコー検査では脂肪肝なし・FibroScan (CAP)では脂肪肝ありと判定された人は4.7%(23/488)、いずれでも脂肪肝なしと判定された人37.9%(185/488)であった。
2. 肝臓エコー検査とFibroScan (CAP)により、年代別の脂肪肝有病率を算出した結果、20代63.6%、30代54.7%、40代54.4%、50代70.0%、60代64.3%、70代65.7%、80代66.7%であった。
3. 無作為抽出した一般住民488人中、FibroScan肝硬度測定により肝硬変あり(肝硬度10.0kPa以上)と判定されたのは5人(1.0%)であった。2人はB型肝硬変(脂肪肝あり)、2人はNAFLD/NASH肝硬変、1人はNAFLD/NASH肝硬変(HBV既往あり)と考えられた。
4. 高度肝線維化あり(肝硬度8.0~9.9kPa以上)と判定されたのは9人(1.8%)であった。1人はB型肝硬変(脂肪肝あり)、7人はNAFLD/NASH肝硬変、1人はNAFLD/NASH肝硬変(HBV既往あり)と考えられた。
5. 脂肪肝(肝臓エコー検査とFibroScan (CAP)のいずれか)有無別に、肝線維化ステージ分布をみると、脂肪肝なし(N=185)では、肝硬変・高度線維化症例はなく、中等度線維化を3.8%(7人、うち1人は多量飲酒者、他6人については肝病因不明)に認めた。脂肪肝あり(N=303)では、1.7%に肝硬変、3.0%に高度線維化、5.6%に中等度線維化を認めた。

3) 医薬品販売実績データベース(IQVIA)に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出(田中純子研究代表)

1. 都道府県別 HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数の 2014-2019 年度推移の解析

全国では 2014 年度 24,008 人。

2015 年度 102,178 人。

2016 年度 69,069 人。

2017 年度 38,569 人。

2018 年度 27,716 人。

2019 年度 21,164 人。

2014-2019 年度の合計では 282,703 人であった。

全国では 2014-2019 年度において 10 万人あたりの HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数は 227.7 人、40 歳以上では 366.3 人であった。全国的に見ると全国平均の 10 万人あたりの投与患者数より多い都道府県は東日本より西日本が多い傾向にあった。

また、40 歳以上の人口 10 万人あたり HCV-DAA 抗ウイルス剤投与患者数 (率) では、全国平均値をこえる都道府県が多いのは西日本地域である。

同地域の C 型肝炎ウイルス感染率および肝がん死亡率が相対的に高いことは疫学的調査等から既知であり、この状況を反映した投与患者数の成績といえる。

東日本地域ではあるが、青森、茨城、栃木、群馬、福井、山梨では投与患者数 (率) が高く、広い上げと受療が効率よく運用され治療戦略と肝炎対策が進んだとも評価できる。

今回の成績では、40 歳以上の人口 10 万人あたり HCV-DAA 抗ウイルス剤投与患者数 (率) が最も高かった佐賀県では、肝がん死亡率が高く住民検診の HCV キャリア率が高く、潜在的に患者数が多い背景があるものの、広い上げが適切に進み、治療に結びついていることが推察される。佐賀県では、肝がん死亡率が 2019 年全国 12 位まで下がったが、その効果の現れとも考えられる。

2. 医薬品販売実績データに基づく投与患者数と都道府県別受給者証交付件数の比較

都道府県別受給者証交付件数は、2014 年度 30,955 人、2015 年度 89,810 人、2016 年度 49,388 人、2017 年度 31,507 人、2018 年度 24,913 人、2014-2018 年度全体では 226,591 人であった。

2014-2018 年度の IQVIA データ (医薬品販売実績データ) から算出した薬剤投与患者数

261,540 人と受給者証交付件数 226,591 人を比較すると、その差分は 34,949 人であり、13.4% は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。

4) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標：ブロック別にみた肝炎対策肝臓死亡の現状(田中純子研究代表)

1. 人口動態統計による肝臓死亡の状況

全国的に肝臓死亡率は減少傾向がみられている。特にこれまで肝臓死亡率が全国 1 位であった佐賀では、2018 年には全国 2 位、2019 年には全国 19 位に下がっていた。

肝臓死亡数は全国的に減少しつつあり、肝臓死亡数の多かった神奈川、福岡、広島での減少幅が大きい。

2000 年頃をピークに肝臓死亡者に占める 75 歳未満の割合が減っており、今後も減り続けていくことが予想される。

2. 公的事業による肝炎ウイルス受検者数

ブロック別にみた、40-74 歳人口当たりの健康増進事業による B 型・C 型肝炎ウイルス検査受検者数 (2008~2017 年)、20~74 歳人口当たりの特定感染症検査等事業による B 型 C 型肝炎ウイルス検査受検者数 (2010~2018 年) の推移を示した。

3. 10 万人当たりの肝臓専門医数

47 都道府県の人口 10 万人当たりの肝臓専門医数を示した。人口 10 万人当たりの肝臓専門医数は、中国地方が高く、石川、愛媛、福岡で多い。

4. 肝炎対策取組状況の可視化 (レーダーチャート)

全国 8 ブロック別の肝炎対策の取り組みスコアの比較をレーダーチャートで示した。

5) 令和 2 年度 肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査 (国民調査) 中間報告書(田中純子研究代表)

1. 対象者の属性

回答者全体では男性 40% (2017 年度 37%)、

女性 48% (同 46%) であり、男女比は 1:1.22 (同 1:1.23) であり、前回 2017 年度調査とほぼ同様であった。各ブロック別の回答率は 36~46%、年齢別には 60 歳代・70 歳代 20%、50 歳代 16% など、50 歳以上が 6 割を占めており、これも前回 2017 年度調査とほぼ同様であった。

2. 肝炎ウイルス検査受検率

肝炎ウイルス検査を受検したものは、回答者全体では 23.7% (暫定未補正值) であった。都道府県別の肝炎ウイルス検査を受検したのは 18~36% であった。

3. 肝炎ウイルス検査を受検したことを覚えている理由について

肝炎ウイルス検査を受けたと答えた 2,085 人に、受けたことを覚えている理由については、体調・健康に関する理由 (健康に関する情報が気になる 40.8%、自身の肝臓・肝機能が気になる 27.4% など) が 67.4%、偶然に関する理由 (このアンケートを受けて思い出した 23.6%、なんとなく 17.0% など) が 51.1%、広報に関する理由 (肝臓や肝炎に関するニュース 20.8%、肝炎ウイルスに関する広報を見たから 20.0% など) 44.7% などであった。

4. 献血・手術・妊婦健診で肝炎ウイルス検査を行っていることを認知度

回答者全体 8,810 人のうち、献血の経験があるものは 50.8% (4,478 人)、大きな手術をしたことがあるものは 33.4% (2,940 人)、女性の回答者 4,795 人のうち妊娠・出産の経験があるものは 75.9% (3,639 人) であった。

献血経験のあるもののうち、献血された血液に対して B 型肝炎ウイルス検査をしていることを知っているものは 45.0% (811 人)、C 型肝炎ウイルス検査をしていることを知っているものは 40.7% (734 人) であった。

手術経験のあるもののうち手術前に B 型・C 型肝炎の検査を受けたと答えたものは 9.5% (279 人) であった。

妊娠・出産経験のあるもののうち、妊婦健診で B 型肝炎ウイルス検査を行っていることを知っていたものは 17.8% (648 人)、C 型肝炎ウイルス検査を行っていることを知っていたも

のは 14.0% (509 人) であった。

6) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある (受療中の) 患者の実態解析 (田中純子研究代表)

2012~2018 年度の NDB データより B 型肝炎あるいは C 型肝炎に起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある (受療中の) 患者について、次の項目の解析結果を以降に示す。

- 1) 【入院および入院外】肝病態別 受療中の患者数
 - ① 全体
 - ② 男女別
 - ③ 年齢階級別
 - ④ 地域ブロック別

1. C 型肝炎患者 (肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある受療中)

2012~2018 年度に C 型肝炎受療中の全体の患者数は、2012 年度 507,062 人、2013 年度 500,799 人、2014 年度 482,110 人、2015 年度 467,715 人、2016 年度 397,697 人、2017 年度 338,094 人、2018 年度 304,225 人であった。

2018 年度の肝病態別受療中の患者数は、C 型肝炎 213,493 人、代償性肝硬変 22,904 人、非代償性肝硬変 23,553 人、肝臓 44,275 人であった。

受療中の患者数は 2012 年度より年々減少傾向であったが、2015 年度から 2018 年度までの 4 年間で 35.0% 減とそれ以前より大きく受療中の患者数が減少した。

肝病態別にみると C 型肝炎 34.2%、代償性肝硬変 35.4%、非代償性肝硬変 41.4%、肝臓 34.5% 減少しており、特に非代償性肝硬変の減少率が高かった。

男女別にみると、2015 年度から 2018 年度までの 4 年間では、男性が 35.0%、女性が 34.9% 減少しており、肝病態別においても同様の減少傾向がみられた。

年齢階級別にみると、いずれの肝病態においても 84 歳以下の年齢階級で、2015 年度から 2018 年度までの 4 年間に 33%~52% 減少して

いる一方で、85歳以上ではC型肝炎0.7%、代償性肝硬変4.4%、非代償性肝硬変8.5%、肝癌1.8%と他の年齢階級のように減少していなかった。

年齢階級別にみた受療中の患者数は2012年度ではいずれの肝病態においても75～79歳が最も多かったが、2018年度では肝癌以外：85歳以上、肝癌：80～84歳の受療中の患者数が最も多くなっており、受療中の患者数のピークがより高齢にシフトしていた。

2. B型肝炎患者（肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある受療中）

2012～2018年度にB型肝炎受療中の全体の患者数は、2012年度149,893人、2013年度161,312人、2014年度169,232人、2015年度178,265人、2016年度182,856人、2017年度186,581人、2018年度187,529人であった。

2018年度の肝病態別の受療中の患者数は、B型肝炎147,409人、代償性肝硬変10,503人、非代償性肝硬変9,143人、肝癌20,474人であった。

受療中の患者数は2012年度より年々増加傾向であるが、その伸び率は年々小さくなっており、2017年度から2018年度では0.5%の増加であった。

肝病態別にみるとB型肝炎は0.8%の受療中の患者数の増加がみられるが、その他は、代償性肝硬変0.6%、非代償性肝硬変0.1%、肝癌0.7%と減少していた。

男女別にみると、2017年度から2018年度の患者数は、男性が1.7%の減少、女性が3.4%の増加となっており、肝病態別では、男性はB型肝炎1.8%、代償性肝硬変3.6%、非代償性肝硬変1.5%、肝癌1.1%といずれの肝病態でも減少している一方で、女性はB型肝炎3.7%、代償性肝硬変2.8%、非代償性肝硬変2.1%、肝癌0.6%といずれの肝病態でも増加していた。

年齢階級別に2017年度から2018年度の患者数をみると、いずれの肝病態においても69歳以下で0.5%～26.0%の減少がみられ、70歳以上では、4.6%～15.6%の患者数の増加がみられた。

年齢階級別にみた患者数は、2012年度では肝癌以外：60～64歳、肝癌：65～69歳が最も多かったが、2018年度ではいずれの肝病態でも70～75歳が最も多くなっており、患者数のピークがより高齢へとシフトしていた。

3. 地域ブロック別にみたB型・C型肝炎に起因する患者（肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある受療中）

C型肝炎受療中の患者数の2012～2018年度7年間の推移は、いずれの地域ブロックにおいても年々減少傾向にあり、特に2015年度から2018年度の4年間に大きく減少していた。

8地域ブロック別に2015年度から2018年の4年間の受療中の患者数をみると、北海道30.5%、東北35.4%、関東35.3%、中部東海35.7%、近畿34.4%、中国36.1%、四国33.8%、九州34.8%の減少がみられた。

B型肝炎受療中の患者数の2012～2018年度7年間の推移は、いずれの地域ブロックにおいても年々増加傾向にあるが、その伸び率は年々小さくなっており、2017年度から2018年度の受療中の患者数はほぼ横ばいであった。

8地域ブロック別に2017年度から2018年度の受療中の患者数をみると、北海道+1.3%、東北-1.9%、関東0.0%、中部東海+0.3%、近畿+2.1%、中国-0.4%、四国+2.0%、九州+0.7%と軽微な増減がみられた。

D. 結論

a. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究【モニタリング】

1) 長崎県小離島における HCV キャリアの micro-elimination を目指した取組み(山崎一美)

長崎県小離島の C 型肝炎ウイルス感染はほぼ撲滅した可能性が高い。

2) 肝炎ウイルス検査 (opportunistic screening) で検出された HBV キャリアの genotype に関する研究(田中純子研究代表, 山崎一美)

1. 長崎県五島列島の上五島地域において 1980 年から 2017 年の期間に、全住民に対する HBs 抗原検査により見出された HBV 慢性感染者 951 名のうち、血清が得られた 916 名の Real time PCR、Nested PCR、Sequence 解析、系統樹解析を行った。全対象 916 例中、Real-time PCR は全例が完了し、Nested PCR による部分配列による Genotype 決定は現時点で 797 例が完了した。Full-Sequence は現時点で 52 例得られている。
2. SP 領域における sequence 解析が可能であった 700 例において、674 例が genotype C、23 例が genotype B、3 例が genotype A に属した。Genotype C の株は C2 の中国株の近くに集積が認められる他サブタイプの多様性が認められたため、Full-Sequence 解析による詳細な検討が必要であると考えられた。S 領域における Sequence 解析が可能であった 97 例において、93 例が genotype C、4 例が genotype B に属した。
3. 最終的に 916 例のうち sequence 解析が可能であった 797 例 (SP 領域：700 例、S 領域：97 例) において、96.2% (767/797 例) が genotype C、3.4% (27/797 例) が genotype B、0.4% (3/723 例) が genotype A に属し

た。先行文献との比較では、九州の Genotype 内訳とほぼ同等であった。

4. SP 領域における sequence 解析が可能であった 700 例のうちランダムに選出し Full-Sequence 解析を試み、現時点で 52 例の Full-Sequence が得られた。Genotype A の株はスペイン株と最も近縁であり、欧州由来であることが示唆される。Genotype C の株は SP 領域の系統樹では C2 に集積がある他 C1-C14 まで多様に分布していたが、Full-Sequence の系統樹においては全例 Genotype C2 であり、中国、台湾、ホンコン由来の株と近縁であった。さらに、C2 の枝において全 51 例中 31 例(7 例、8 例、16 例の 3 か所)に集積が認められた。16 例の集積は本研究で得られた他の株と系統樹上別の枝に独立して存在することが分かった。島内という狭い地域での同一の感染集団であると推測される。
5. 引き続き、残りの部分配列の解析、Full-genome sequence 解析を進めるとともに、病態との関連についても検討する予定である。

以上により、五島列島の全住民から拾いあげられた HBV 株の 96.2% が Genotype C であることが明らかとなった。さらに Full-Sequence 解析を行ったところ、詳細な特徴として Genotype C の株はサブタイプがほぼ全例 C2 であること、島内という狭い地域で発生した感染集団であることが強く示唆された。

今後は、ウイルス遺伝子学的特性と臨床診断による病態との関連性について検討を行っていく予定である。

3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (「献血者における B 型肝炎ウイルスの水平感染の頻度」を含む) (佐竹正博)

【HCV】

入院加療に関連したと思われる HCV 感染は、1254 人の退院患者集団においては認められなかった。症例数がまだ十分ではなく、さらに症例数を積み上げる必要がある。

【HBV】

HBV 感染リスクの高い行為をせず、肝炎の症状の自覚もなく、さらに HBV ワクチン接種もしていない人々の集団においては、20 歳代では男女とも HBV 感染率は 10 万人年あたり約 7 件、10 歳台で 5~6 件、20 歳代以後は漸減すると推定される。

日本人が既知の HBV 感染リスクに曝されていないと仮定とすると、15 歳から 69 歳の年齢層で 1 年間に約 3 千人の新規 HBV 感染が起きると推定される。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析(相崎英樹)

継続的な受診勧奨により多くの陽性者が肝炎患専門医療機関を受診するようになった。一方、肝炎ウイルス検査を受けていないキャリアが高齢者に多く存在することがわかり、この集団に対する対策が必要ということがわかった。

5) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析—(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

1. 1914 年~1989 年に出生した受診者について、出生年別に HBs 抗原陽性率は減少を続ける中、出生年 1917 年 (4.51%) と、出生年 1944 年 (2.42%) と出生年 1968 年 (1.75%) にピークが認められた。
2. 岩手県において全県的に B 型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業が実施された 1986~1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.08% で、母子感染防止を部分的に実施した 1981~1985 年出生群の 0.33% に比べ有意に低下していることが確認できた。
3. 30% 以上存在した HBV 感染既往者も 1941 年以降の出生群では自然減が認められ、1991~2000 年出生群の HBs 抗体陽性率は 2.92% であり HBV 水平感染の率は減少を続け、現在は極めて低率であると推測された。
4. HCV キャリア率は 1981~1989 年出生群において 0.01% まで自然減が認められ、現在は極めて低率であることが確認できた。

6) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について(田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

Lumipulse Presto を一次スクリーニングとする新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別し HCV キャリアを効率的に検出していることが確認できた。

7) 検診受診者を対象とした B 型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について(田中純子研究代表, 小山富子)

岩手県において男女共に出生年が進むに従い HBV 感染の機会が減少していることが確認できた。

また、出生年 1941 年~1950 年以降の女性は、男性に比べ HBV ワクチンによる獲得抗体である HBs 抗体を保有する率が高いことが分かった。

b. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 国内の透析施設における C 型肝炎状況と感染対策 (ガイドライン改訂含む) (菊地勲)

透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドラインの改訂を行い、HCV 感染透析患者への DAA 治療を追加した。

全国調査の結果から、平成 30 年の透析患者の HCV 抗体陽性率は 4.7% と低下しているが、依然として高率である。

2) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討~HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価~(日野啓輔, 仁科惣治)

1. HB ワクチン投与後は、ワクチン接種後の HBs 抗体価、経過観察期間にかかわらず、一定の確率で HBs 抗体陰性化例が存在した。

そのため、HB ワクチン接種後に HBs 抗体陽転化した症例においても、定期的な HBs 抗体のモニタリングが必要であると考えられる。

2. HB ワクチン接種後の経過観察期間における HBs 抗体価の低下の有無は、その後の長期的な HBs 抗体モニタリングの必要性の判定に有用である可能性がある。
3. HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した症例に対しての HB ワクチンブースター接種の有効性を確認できたが、ブースター接種後も HBs 抗体再陰転化のリスクに注意が必要であろうと考えられる。

3) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

- ・40～74歳の岩手県の年齢調整 HCV キャリア数は2009年4,735人、2019年2,227人と2009年に比較して2019年は明らかに減少していたが、引き続き、岩手県における elimination の状況についてみてゆく必要がある。
- ・「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における課題があるが、特に、受診後來院しなくなる HCV キャリアが増えているといった問題があるため、今後、医療機関未受診者や通院中断者を再受診に向かわせる方策を検討する必要がある。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

今回の解析から、B型慢性肝炎、C型慢性患者において、未だに抗ウイルス療法の導入が行われていない、あるいは肝炎治療費助成制度が十分に利用されていない可能性が示唆された。今後の抗ウイルス療法の効果的な導入および肝炎治療費助成制度の有効利用を促進する上で重要と考えられた。

5) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

HCV 陽性者を専門医への受療に結び付けるために「PFM システム」へ肝炎ウイルス検査結果情報提供の仕組みを組み入れ、効果を検証した結果、システムの導入により入院する陽性者の肝炎受療率が顕著に増加し、肝炎医療コーディネーター等による肝臓非専門医への働きかけの貢献が大きい事が明らかとなった。本システムを多くの病院に展開する事で、受療率向上に結びつく事が期待される。

また、茨城県内の HCV 陽性者 elimination 状況を把握するため、肝炎治療費助成金受給状況と推定 HCV 陽性者数を年齢別に比較したところ、高齢者層を除き、概ね elimination が進んでいる事が明らかとなった。今後は、陽性者が多い50～60歳代を中心に、院内・地域医療連携を活用しながら、治療に結び付ける取り組みが望まれる。

6) B型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究(保坂哲也)

今回作成した肝癌発症予測モデルの予測能は良好であった。

7) 岐阜県におけるウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の状況・取り組み(清水雅仁, 杉原潤一)

岐阜県(地域)においてウイルス肝炎治療は順調に行われてきたが、COVID-19は患者の受診・検診行動を変化させ HBV/HCV の「local elimination」に影響を及ぼす可能性がある。引き続き、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を行い、肝炎ウイルスの検査および治療状況、さらには受検・受診・受療の経路を明らかにする必要がある。

8) HCV に起因する非代償性肝硬変症に対する DAA 導入後の肝予備能の変化に対する研究および DAAs による初発肝癌根治後の再発頻度の検討(鳥村拓司)

今回の検討で、非代償性肝硬変症例でも実臨床において、DAAsにてC型肝炎ウイルスを駆除出来ることが明らかとなったものの、ウイルス

駆除後も肝予備能が改善しない症例が存在することが明らかとなった。

また、肝細胞癌を根治したのちに DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスを駆除した症例においては、多中心性再発が約 10-20%程度抑制された。

また、そのような症例から再発をきたしても、背景肝の肝予備能が良好なこと、再発する腫瘍個数が比較的小さいため再度根治術が行えた症例が多かったことが明らかとなった。

9) C 型肝炎ウイルス排除後に初発した肝細胞癌の特徴と予後(豊田秀徳)

DAAs 治療による SVR 後の初発 HCC について、診断後の生存率は HCV 持続感染例より高いことが明らかとなった。

一方で、SVR は HCV 感染症例の発癌率を低下させることが報告されているが、一旦発癌してしまうと完治治療後の再発率を HCV 持続感染例に比して低下させることはできないと考えられた。

しかしながら、SVR 症例の残存肝機能は改善していくため、再発に対してもより根治的な治療が可能であることが多く、このことが SVR 後初発 HCC 発生例の生存率を改善させていると考えられた。

10) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握 大規模住民健診を用いた検討(田中純子研究代表)

大規模住民健診の資料 (N=75,670) を基に脂肪肝の実態把握に関する疫学研究を行った。その結果、

1. 健診エコー受診者集団における脂肪肝の有病率と罹患率には飲酒量は関連せず、肥満がもっとも強く関連する独立リスク因子であることを明らかにした。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD) はより実態に合っていると考えられた。
2. FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いる肝線維化指標として有用とされているが、年齢因子の影響や、AST/ALT 分布の特性から、一般集団に対する一次スクリー

ニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

C. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究 (班長研究)

1) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業(広島県 pilot 対策) (2020 年度報告) (田中純子研究代表)

本研究事業では大学と行政が一体となって広島県における肝炎ウイルス無料検査等の調査を行い、ウイルス肝炎 Elimination 到達度を策定・評価するとともに、知識啓発・受検促進・陽性者の専門医療機関受診促進に対する具体的な方策を提示した。

コロナ禍の影響もあり住民の参加率が 2 割未満にとどまったため、有病率の絶対精度 0.2% を担保できなかったことを考慮し、対象とした A 町は HBV Elimination 准到達地域、K 市・O 市は未到達地域、HCV については A 町・K 市・O 市ともに Elimination 准到達地域と判定した。

K 市、O 市では HCV 陽性者 0 人であったが、陽性者が受検しないという選択バイアスの影響と、同地区では感染に気付いていない陽性者の掘りおこしが進んでいる可能性が示唆された。

知識啓発については、多変量解析の結果から、男性、若年-中年層、健康に関心がない人へのアプローチが課題であることが明らかとなった。

また、A 町は K 市・O 市と比べ肝炎ウイルス検査に関し知識が普及していることが明らかとなった。

肝炎ウイルス検査をこれまで受検しなかった理由と今回受検した理由の解析から、検査の必要性を説明したうえで無料検査を個別に案内する方法が受検促進に効果的と考えられた。

陽性者の専門医療機関受診促進については、陽性者に対し個別にフォローアップシステムの案内や専門医療機関の一覧等資料を配布したことにより、同システムへの新規登録に繋がった。

同システム未登録の陽性者に対する追加の働きかけについても現在検討中である。また、非専門医療機関に対し、専門医療機関との連携を強化するための資材を開発したところ、1,290 部の申込がこれまでにあり、ニーズの高さが示唆された。

以上により、本研究事業では大学と行政が一体となって広島県における調査地区（3地区）を無作為に選び、無作為調査をして有病率を推定、ウイルス肝炎 Elimination 到達度を策定・評価した。

知識啓発・受検促進・陽性者の専門医療機関受診促進に対する具体的な方策についても提示した。

今後、全国の他府県・他地域での実施を検討し、elimination 到達度を確認していく予定である。

2) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査と FibroScan 検査結果に基づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布(田中純子研究代表)

本研究では日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）の一環として、住民基本台帳から無作為抽出した一般集団（488人：K市250人、O市238人）に対し、肝臓エコー検査と FibroScan 検査を実施した。

その結果、無作為抽出した一般集団における脂肪肝有病率（エコー検査と FibroScan CAP の結果から判定）はこれまで報告されている健診受診者集団の脂肪肝有病率の約2倍の水準であり、対象者の約3分の2に脂肪肝を認めた。健診エコー検査未受診集団における脂肪肝有病率が高い可能性が示唆された。

また、脂肪肝症例のうち1.7%に肝硬変が疑われた（FibroScan 肝硬度測定結果から判定）。今後、血清線維化マーカー（IV型コラーゲン7S、オートタキシン、M2BPGi等）の測定も予定している。一般集団から肝線維化の進展した脂肪肝症例を拾い上げるための非侵襲的方法の確立と普及が急がれる。

3) 医薬品販売実績データベース（IQVIA）に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出(田中純子研究代表)

国内の医薬品販売実績の全てが掌握されているデータベース（IQVIA）をもとに、地域・病院規模・製薬種類別に販売実績を抽出し、地域毎の専門医療機関数、HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数を算出した。

2014-2019年度の合計では282,703人であった。

2014-2018年度の受給者交付証から算出した患者数は226,591人であった。

2014-2018年度における都道府県別における医薬品販売実績データに基づく投与患者数261,540人と受給者証交付件数226,591人の差分は34,949人であり、13.4%は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。

受給者証交付件数には後期高齢医療制度で受療した患者が含まれていないため、この34,949人は受給者証交付件数では把握できない後期高齢医療制度で受療した患者数、あるいは、医療機関での保管・廃棄分であるとも考えられた。

また、本研究班による NationalDataBase(NDB)を用いた2014-2018年度の患者数の算出では248,466人となった。NDBは個人を特定せず同一人かどうかを判断できるが、IQVIAのデータでは同一人を判断できない。そのためIQVIAで算出した261,540人とその差分の13,074人は年度をまたがった患者、あるいは、複数の薬剤が投与された患者と考えられた。

4) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標：ブロック別にみた肝炎対策肝臓癌死亡の現状(田中純子研究代表)

8ブロック（北海道・東北・関東・中部東海・近畿・中国・四国・九州）別にみた肝臓癌死亡の疫学的状況を把握するために、人口動態統計の肝臓癌死亡数の経年データを用いた解析を行った。

その結果以下のことが明らかになった。

1. 肝臓癌死亡数は経年とともに低下し、特に64歳以下の肝臓癌死亡数が急減している。
2. 1958-2018年の人口動態統計のデータをもとに、一般化線形モデルによる2030年までの75歳未満年齢調整肝臓癌死亡率の将来推計を行った結果、全国および8ブロックで75歳未満年齢調整肝臓癌死亡率は2020年以降急激に低下し、2030年にはいずれのブロックでも75歳未満人口10万人対~4人程度に低下すると推定された。

「肝炎対策取組状況調査（2018実績）」から、受検・受診・受療・フォローアップ・診療連携に関

する項目をスコア化し、肝癌死亡数・率、肝炎ウイルス検査受検率、肝臓専門医数の数値と併せて、レーダーチャートを作成した、その結果以下のことが明らかになった。

1. 受検・受診については、すでに多くの都道府県で高いスコアがみとめられた。
2. 一方、受療、フォローアップ・診療連携については、地域差が大きいことが明らかになった。
3. スコアが低い都道府県の中には、保健所や委託医療機関に任せているので都道府県では把握していないという回答も多くみられ、都道府県と保健所、委託医療機関、市町村での情報共有も必要であると考えられた。

以上から、肝炎対策をスコア化し、レーダーチャートで「見える化」することで対策の課題抽出として有用と考えられた。また、肝癌死亡率の将来推計は、日本のウイルス感染 Elimination に向けた基礎資料として使用可能であると考えられた。

5) 令和2年度 肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査 (国民調査) 中間報告書(田中純子研究代表)

調査票回収が令和3年2月であったため、現時点では、回収が漸く修了し、暫定的な1次集計結果を得たところである。本報告では、暫定的な結果について示す。令和3年度には非認識受検、認識受検に関わる要因や検査陽性者の医療機関受診後の行動についての詳細な解析を行い、報告する予定である。

6) NDBを用いたB型・C型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある(受療中の)患者の実態解析(田中純子研究代表)

本研究では、2012～2018年度のNDBデータ(総データ件数は約881.2億件、レセプト件数は37.5億件)より、診療報酬記録を解析し、B型・C型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある(受療中の)患者の実態について詳細を明らかにした。

C型肝炎患者は、インターフェロンフリー治療薬の発売により2015年以降、大きく減少する傾向がみられた一方で、B型肝炎患者は年々増加する傾向がみられたが、その伸び率は年々小さくなっていることが明らかになった。

本研究にて明らかとなった医療実態は、肝炎・肝癌の行政施策を検討する際の基礎資料として利用可能と考えられた。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

<書籍>

- 1) 相崎英樹、脇田隆字、坂本亭字, C型肝炎からの発癌機序, 肝臓診療マニュアル第4版, 医学書院, 東京, 2020
- 2) 池上正, 胆嚢結石症、総胆管結石症 (内科), 持田智, 今日の治療指針 私はこう治療している Today's therapy 2020, 医学書院, 東京, 2019, 567-568

<雑誌>

- 1) Toyoda H, Kikuchi K, Tsuruta Y, Hiraoka A, Tsuji K, [Tanaka J](#), Utility of serological tumor biomarkers for surveillance of hepatocellular carcinoma in patients undergoing dialysis, *Nephrology, dialysis, transplantation*, doi: 10.1093/ndt/gfaa165, in press
- 2) Ko K, Nagashima S, Yamamoto C, Takahashi K, Matsuo J, Ohisa M, Akita T, Matyakubov J, Mirzaev U, Katayama K, Masaki T, [Tanaka J](#), Eighteen-year follow-up cohort study on hepatitis B and C virus infections related long-term prognosis among hemodialysis patients in Hiroshima, *Journal of Medical Virology*, doi: 10.1002/jmv.26215, in press
- 3) Yoshikawa S, Yoshio S, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kawai H, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Sugiyama M, Iwamoto M, Watashi K, Kawaguchi T, Akita T, [Tanaka J](#), Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Kanto T, Gatanaga H, Impact of immune reconstitution-induced hepatic flare on HBsAg loss in HBV/HIV-1-coinfected patients, *The Journal of Infectious Diseases*, doi: 10.1093/infdis/jiaa662, in press
- 4) Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, Simakami T, Oza N, Korenaga M, Tanaka M, Torimura T, Sakamoto N, Enomoto N, Ueno Y, Kawada N, Kaneko S, Nishiguchi S, Chayama K, [Tanaka J](#), Izumi N, Kanto T, Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis, *Journal of Gastroenterology*, doi: 10.1007/s00535-021-01782-3, in press
- 5) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Miyake N, [Tanaka J](#), Comparison of the impact of tenofovir alafenamide and entecavir on declines of hepatitis B surface antigen levels, *European journal of gastroenterology and hepatology*, 32(2), 255-260, 2021
- 6) Honmyo N, Kobayashi T, Kuroda S, Oshita A, Onoe T, Kohashi T, Fukuda S, Ohmori I, Abe T, Imaoka Y, Akita T, [Tanaka J](#), Ohdan H, A novel model for predicting posthepatectomy liver failure based on liver function and degree of liver resection in patients with hepatocellular carcinoma, *HPB*, 23(1), 134, 2021
- 7) Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Aikata H, Miki D, Chayama K, [Tanaka J](#), Comparison of liver disease state progression in patients with eradication of versus persistent infection with hepatitis C virus: Markov chain analysis, *Journal of Viral Hepatitis*, 28(3), 538-547, 2021
- 8) Nagashima S, Ko K, Yamamoto C, Bunthen E, Ouoba S, Chuon C, Ohisa M, Sugiyama A, Akita T, Hossain MS, Ork V, Mao B, [Tanaka J](#), Prevalence of total hepatitis A antibody among 5 to 7 years old children and their mothers in Cambodia, *Scientific Reports*, 11(1), 4778, 2021
- 9) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Ito T, [Tanaka J](#), Long-term prognosis with or without nucleot(s)ide analogue therapy in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis, *Journal of Viral Hepatitis*, 28(3), 508-516, 2021
- 10) Razavi H et al. ([Tanaka J](#) 含む 193 人中 163 番目), The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals, *Journal of Viral Hepatitis*, 28(1), 12-19, 2021
- 11) Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, [Tanaka J](#), Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwabara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M, Liver Cancer Study Group of Japan, Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey, *Annals of surgery*, 272(1), 145-154, 2020
- 12) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, [Tanaka J](#), Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis, *Hepatology Research*, 50(2), 190-198, 2020
- 13) Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, Kam B, Sugiyama A, Nikiema T, Yamamoto C, Some A, Derra K, Ko K, Sorgho H, Tanagda Z, Tinto H, [Tanaka J](#), The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: A multistage stratified random sampling survey, *BMC Infectious Disease*, 20(1), 46, 2020
- 14) Yamamoto C, Nagashima S, Isomura M, Ko K, Chuon C, Akita T, Katayama K, Woodring J, Hossain MS, Takahashi K, [Tanaka J](#), Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based

- measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers, *Scientific Reports*,10(1),3857,2020
- 15) Ko K, Takahashi K, Nagashima S, Yamamoto C, Ork V, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Chuon C, Shafiqul Hossain M, Mao B, Tanaka J, Existence of hepatitis B virus surface protein mutations and other variants: demand for hepatitis B infection control in Cambodia, *BMC Infectious Disease*,20(1),305,2020
 - 16) Yamamoto C, Nagashima S, Chuon C, Ko K, Do SH, Lim O, Hok S, Svay S, Matsuo J, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J, Substitution of the CD81 binding site and beta-sandwich area in E2 of HCV in Cambodia, *viruses*,12(5),551,2020
 - 17) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Ogawa S, Takeshima K, Tanaka J, Chayama K, Johnson PJ, Impact of the introduction of direct-acting anti-viral drugs on hepatocarcinogenesis: a prospective serial follow-up MRI study, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*,52(2),359-370,2020
 - 18) Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J, Long-term prognosis of liver disease in patients with eradicated chronic hepatitis C virus: an analysis using a Markov chain model, *Hepatology Research*,50(8),936-946,2020
 - 19) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Tanaka J, Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years: Comparison of Child-Pugh classification and albumin bilirubin grade, *Liver Cancer*,9(5),518-528,2020
 - 20) Miki D, Akita T, Kurisu A, Kawaoka T, Nakajima T, Hige S, Karino Y, Toyoda H, Kumada T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Aikata H, Hayes CN, Honda K, Seike M, Akuta N, Kobayashi M, Kumada H, Tanaka J, Chayama K, PNPLA3 and HLA-DQB1 polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication, *Journal of Gastroenterology*,55(12),1162-1170,2020
 - 21) 田中純子, 秋田智之, 疫学: 慢性 C 型肝炎, 病原微生物検出情報 (月報), 42(1), 3-4, 2021
 - 22) 田中純子, 秋田智之, 菊池勘, 疫学の視点からみた C 型肝炎, 月間薬事, 63(4), 20-25, 2021
 - 23) 田中純子, わが国の B 型肝炎ウイルス感染症の現状と展望, *臨床消化器内科*, 35(2), 127-135, 2020
 - 24) 田中純子, 秋田智之, 山本周子, SDGs 目標のウイルス肝炎排除を目指したアジア地域の共同開発研究: HBV に焦点を当てて, *アグリバイオ*, 4(1), 59-66, 2020
 - 25) 田中純子, わが国における肝炎ウイルス感染の実態と今後の見通し, *消化器内科*, 2(5), 6-16, 2020
 - 26) 田中純子, ウイルス肝炎の疫学, *日本医師会雑誌*, 148(11), 2145-2149, 2020
 - 27) 田中純子, 秋田智之, 疫学, *消化器外科*, 43(12), 1629-1638, 2020
 - 28) 田中純子, 秋田智之, 永島慎太郎, SDGs 目標のウイルス肝炎排除を目指したアジア地域の共同開発研究: HBV に焦点を当てて, *地域ケアリング*, 22(14), 63-70, 2020
 - 29) Satake M, Kozakai M, Matsumoto M, Matsubayashi K, Taira R, Goto N, Platelet safety strategies in Japan: impact of short shelf life on the incidence of septic reactions, *Transfusion*, 60(4), 731-738, 2020
 - 30) Shinohara N, Owada T, Tanaka A, Matsubayashi K, Nagai T, Satake M, Hepatitis A virus and hepatitis E virus prevalence relates to human immunodeficiency virus infection in Japanese male blood donors, *Microbiol Immunol*, 64(5), 392-395, 2020
 - 31) Abe H, Endo K, Shiba M, Niibe Y, Miyata S, Satake M, Flow path system of ultraviolet C irradiation from xenon flash to reduce bacteria survival in platelet products containing a platelet additive solution, *Transfusion*, 60(5), 1050-1059, 2020
 - 32) Ito S, Kaito S, Miyazaki T, Kikuchi G, Isa K, Tsuneyama H, Kurita R, Ogasawara K, Uchikawa M, Satake M, A new antigen SUMI carried on glycoprotein A encoded by the GYPA*^M with c.91A>C (p.Thr31Pro) belongs to the MNS blood group system, *Transfusion*, 60(6), 1287-1293, 2020
 - 33) Kozakai M, Matsumoto C, Matsumoto M, Takakura A, Matsubayashi K, Satake M, Different growth kinetics in blood components and genetic analysis of *Lactococcus garvieae* isolated from platelet concentrates, *Transfusion*, 60(7), 1592-1499, 2020
 - 34) Tsuneyama H, Isa K, Watanabe-Okochi N, Ogasawara K, Uchikawa M, Satake M, An unusual variant glycoprotein expressing protease-resistant M antigen encoded by the GYPB-E(2-4)-B hybrid gene, *Vox Sang*, 115(7), 579-585, 2020
 - 35) Akita T, Tanaka J, Satake M, Lin Y, Wada T, Kato K, Inoue M, Meta-regression Analysis of Sex- and Birth Year-Specific Prevalence of HBsAg and Anti-HCV Among Un-diagnosed Japanese: Data From the First-time Blood Donors, Periodical Health Checkup, and the Comprehensive Health Checkup With Lifestyle Education (Ningen Dock), *J Epidemiol*, 30(9), 420-425, 2020
 - 36) Abe H, Endo K, Nogawa M, Shiba M, Miyata S, Satake M, In vitro thrombus formation and in vivo hemostasis mediated by platelets irradiated with bactericidal ultraviolet C from xenon flash

- under flow conditions.,*Transfusion*,Ahead of print, ,2020
- 37) Sagara Y, Nakamura H, Yamamoto M, Ezaki T, Koga T, Shimamura M, Satake M, Irita K.,Estimation of the window period of human T-cell leukemia virus type 1 and 2 tests by a lookback study of seroconverters among Japanese voluntary blood donors.,*Transfusion*,Ahead of print, ,2020
- 38) Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R.,Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1.,*J Virol*,9, ,2020
- 39) Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Watashi K, Tsukuda S, Aizaki H, Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosomichi K, Kurachi M, Wakae K, Muramatsu M.,MCP1P1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure.,*Sci Rep*,27, ,2020
- 40) Gewaid H, Aoyagi H, Arita M, Watashi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H,Sphingomyelin Is Essential for the Structure and Function of the Double-Membrane Vesicles in the Viral RNA Replication Factories.,*J Virol*,16, ,2020
- 41) Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Watashi K, Aizaki H, Ueno T, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Nakanishi Y, Endo K, Muramatsu M, Yoshizaki T.,EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer.,*Cancer*, , ,2020
- 42) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, Aizaki H, Matsuura T.,Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4.,*Hum Cell*,33,590-598,2020
- 43) Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H,Surfeit 4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles.,*J Virol*,94, ,2020
- 44) 相崎英樹、石井孝司、A型肝炎,https://www.premedi.co.jp/お医者さんオンライン/h00448,,2021
- 45) 相崎英樹、鈴木亮介、加藤考宣、村松正道、ウイルス肝炎(E型肝炎およびA型肝炎を除く)、病原体マニュアル、国立感染症研究所 https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HepatitisBCD20200908.pdf,1,1-14,2020
- 46) Honma Y, Miyagawa K, Hara Y, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Oe S, Ikeda M, Hino K, Harada M., Correlation of hepatitis C virus-mediated endoplasmic reticulum stress with autophagic flux impairment and hepatocarcinogenesis. ,*Med Mol Morphol*,doi: 10.1007/s00795-020-00271-5,2021
- 47) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Yasui K, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Yokosuka O, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y, Tactics study group.,Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial.,*Gut*,69,1492-1501,2020
- 48) Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Matano T, Kato J, Tokunaga S, Sugihara T, Hiramatsu A, Hyogo H, Tobita H, Sato S, Kawanaka M, Hara Y, Hino K, Chayama K, Murawaki Y, Isomoto H. ,Serum miR-379 expression is related to the development and progression of hypercholesteremia in non-alcoholic fatty liver disease.,*PLoS One*,15,e0219412,2020
- 49) Kudo M, Morimoto M, Moriguchi M, Izumi N, Takayama T, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, Motomura K, Kato J, Yasuchika K, Ido A, Sato T, Nakashima D, Ueshima K, Ikeda M, Okusaka T, Tamura K, Furuse J.,A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study of tivantinib in Japanese patients with MET-high hepatocellular carcinoma.,*Cancer Sci*,111,3759-3769,doi: 10.1111/cas.14582,,2020
- 50) Hara Y, Yanatori I, Tanaka A, Kishi F, Lemasters JJ, Nishina S, Sasaki K, Hino K,Iron loss triggers mitophagy through induction of mitochondrial ferritin.,*EMBO Rep*,21,11,e50202,,2020
- 51) Sasaki K, Nishina S, Yamauchi A, Fukuda K, Hara Y, Yamamura M, Egashira K, Hino K,Nanoparticle-mediated delivery of 2-deoxy-D-glucose induces antitumor immunity and cytotoxicity in liver tumors in mice.,*Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.10.010,2020
- 52) Miyasaka A, Kumagai I, Masuda T, Takikawa Y. ,A 51-Year-Old Woman with Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Associated with Carbamazepine, Reactivation of Human Herpesvirus 6, and Acute Liver Failure: a case report,*American Journal of case reports*,22,e928587,2021
- 53) Miyasaka A, Yoshida Y, Suzuki A, Masuda T,

- Okamoto H, Takikawa Y. Hepatitis B reactivation after successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and ribavirin: A case report and literature review. *Medicine*,99,e22650,2020
- 54) Kumagi I, Suzuki K, Kitada K, Kondo K, Kato A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kaneko Y, Takahashi M, Okamoto H. A Male Patient with Acute Hepatitis E Showing Asymptomatic and Transient Hyperthyroidism Due To Autoimmune Thyroiditis. *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology*,4,1-6,2020
- 55) Endo K, Sato T, Suzuki A, Yoshida Y, Kakisaka K, Miyasaka A, Takikawa Y. Sustained virologic response by direct-acting antivirals suppresses skeletal muscle loss in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.*,35,1602-1609,2020
- 56) Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, Shirakura T, Matsui C, Ni Y, Zhuge F, Xu L, Chen G, Nagashimada M, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S, Ota T. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep*,10(1),815,2020
- 57) Hashiba T, Yamashita T, Okada H, Nio K, Hayashi T, Asahina Y, Hayashi T, Terashima T, Iida N, Takatori H, Shimakami T, Kawaguchi K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Takamura H, Ohta T, Honda M, Kaneko S. Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*,10(2),269-285,2020
- 58) Terashima T, Honda M, Toyama T, Shimakami T, Shimizu R, Takatori H, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol.*,35(10),1813-1820,2020
- 59) Shimizu Y, Arai K, Yamashita T, Yamashita T, Shimakami T, Kawaguchi K, Kitamura K, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kitao A, Kozaka K, Kobayashi S, Kaneko S. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. *Liver Cancer*,9(3),261-274,2020
- 60) Dultz G, Shimakami T, Schneider M, Murai K, Yamane D, Marion A, Zeitler TM, Stross C, Grimm C, Richter RM, Bäumer K, Yi M, Biondi RM, Zeuzem S, Tampé R, Antes I, Lange CM, Welsch C. Extended interaction networks with HCV protease NS3-4A substrates explain the lack of adaptive capability against protease inhibitors. *J Biol Chem.* ,295(40),13862-13874,2020
- 61) Kitabayashi J, Shirasaki T, Shimakami T, Nishiyama T, Welsch C, Funaki M, Murai K, Sumiyadorj A, Takatori H, Kitamura K, Kawaguchi K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Upregulation of the Long Non-Coding RNA HULC by Hepatitis C Virus and its Regulation of Viral Replication. *J Infect Dis.*,in press,2020
- 62) 島上哲朗, 金子周一,石川県における肝炎ウイルス検診陽性者に対するフォローアップシステム. *IASR*,42,6-8,2021
- 63) Takaoka Y, Miura K, Morimoto N, Ikegami T, Kakizaki S, Sato K, Ueno T, Naganuma A, Kosone T, Arai H, Hatanaka T, Tahara T, Tano S, Ohtake T, Murohisa T, Namikawa M, Asano T, Kamoshida T, Horiuchi K, Nihei T, Soeda A, Kurata H, Fujieda T, Ohtake T, Fukaya Y, Iijima M, Watanabe S, Isoda N, Yamamoto H. Real-world efficacy and safety of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment for patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*,51,51-61,2021
- 64) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T. Real-world experience of 12-week DAA regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic HCV infection. *J Gastroenterol Hepatol*,35,855-861,2020
- 65) Honda A, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Morishita Y, Ueda H, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Ikegami T. Bile acid metabolism in a novel mouse model with humanized hydrophobic bile acid composition. *J Lipid Res*,61,54-69,2020
- 66) Miyazaki T, Sasaki S, Toyoda A, Wei FY, Shirai M, Morishita Y, Ikegami T, Tomizawa K, Honda A. Impaired bile acid metabolism with defectives of mitochondrial tRNA taurine modification and bile acid taurine conjugation in the taurine depleted cats. *Sci Rep*,10,4915,2020
- 67) Sumida Y, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Hayashi H, Nishigaki Y, Suzuki Y, Naiki T, Morishita A, Tobita H, Sato S, Kawabe N, Fukunishi S, Ikegami T, Kessoku T, Ogawa Y, Honda Y, Nakahara T, Munekage K, Ochi T, Sawada K, Takahashi A, Arai T, Kogiso T, Kimoto S, Tomita K, Notsumata K, Nonaka M, Kawata K, Takami T, Kumada T, Tomita E, Okanoue T, Nakajima A, Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. Common Drug Pipelines for the Treatment

- of Diabetic Nephropathy and Hepatopathy: Can We Kill Two Birds with One Stone?, *Int J Mol Sci*,21,4939,2020
- 68) Iwamoto J, Murakami M, Monma T, Ueda H, Tamamushi M, Konishi N, Yara SI, Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Mizokami Y, Current states of prevention of drug-induced gastroduodenal ulcer in real clinical practice: a cross-sectional study, *J Clin Biochem Nutr*,66,158-162,2020
- 69) Yara S, Ikegami T, Miyazaki T, Murakami M, Iwamoto J, Hirayama T, Kohjima M, Nakamuta M, Honda A, Circulating bile acid profiles in Japanese patients with NASH., *GastroHep*,1,302-310,2019
- 70) Suzuki F, Hosaka T, Imaizumi M, Kobayashi M, Ohue C, Suzuki Y, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H., Potential of ultra-highly sensitive immunoassays for hepatitis B surface and core-related antigens in patients with or without development of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance, *Hepatol Res*,doi:10.1111/hepr.13602., 2021
- 71) Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H, Predictors of Insulin Secretion in Japanese Patients with Histopathologically-confirmed Non-alcoholic Fatty Liver Disease, *Intern Med*,59(3),329-38,2020
- 72) Ogasawara N, Saitoh S, Denpou H, Kinowaki K, Akuta N, Suzuki F, Hashimoto M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Fujii T, Kumada H, Poorly Differentiated Hepatocellular Carcinoma in a Low-risk Patient with an Otherwise Normal Liver, *Intern Med*,59(3),365-72,2020
- 73) Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, Kobayashi Y, Kasuya K, Sano T, Fujiyama S, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ikeda K, Arase Y, Hashimoto M, Kumada H, 18 F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Hepatocellular Carcinoma as a Useful Predictor of an Extremely Rapid Response to Lenvatinib, *Liver Cancer*,9(1),84-92,2020
- 74) Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H, SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology, *Intern Med*,59(16),84-92,2020
- 75) Akuta N, Kawamura Y, Kobayashi M, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, TERT Promoter Mutation in Serum Cell-Free DNA Is a Diagnostic Marker of Primary Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Oncology*,doi:10.1159/000510366,2020
- 76) Iritani S, Akuta N, Kawamura Y, Kajiwara A, Kasuya K, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saito S, Suzuki F, Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, Kumada H, Non-invasive predictors of prognosis of Asian patients with histopathologically-confirmed lean nonalcoholic fatty liver disease, *BMC Gastroenterol*,20(1),368,2020
- 77) Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, Kobayashi Y, Kasuya K, Sano T, Fujiyama S, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ikeda K, Arase Y, Hashimoto M, Kumada H, Pretreatment Heterogeneous Enhancement Pattern of Hepatocellular Carcinoma May Be a Useful New Predictor of Early Response to Lenvatinib and Overall Prognosis, *Liver Cancer*,9(3),275-92,2020
- 78) Ogasawara N, Saitoh S, Suzuki F, Kinowaki K, Masuda J, Denpou H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miura Y, Takano T, Kumada H, Undifferentiated carcinoma of the liver demonstrated by contrast-enhanced ultrasonography, *Clin J Gastroenterol*,doi:10.1007/s12328-020-01180-x,2020
- 79) Kajiwara A, Kinowaki K, Akuta N, Kasuya K, Muraishi N, Iritani S, Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Kumada H, Suzuki Y, Diagnosis and Resection Treatment of Triplet Hepatocellular Carcinomas with a non-B non-C Background in a Middle Aged Man over a Period of 6-years, *Intern Med*,59(20),2511-6,2020
- 80) Kasuya K, Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, Kobayashi Y, Kajiwara A, Iritani S, Fujiyama S, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ikeda K, Arase Y, Eguchi Y, Hashimoto M, Kumada H, Efficacy and Safety of Ramucirumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Progression after Treatment with Lenvatinib, *Intern Med*,doi:10.2169/internalmedicine.5185-20,2020
- 81) Sano T, Akuta N, Suzuki Y, Kasuya K, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H, Fulminant Hepatitis due to de novo Hepatitis B after Cord Blood Transplantation Rescued by Medical Treatment, *Intern Med*,59(12),1519-24,2020
- 82) Ogasawara N, Saitoh S, Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H, Advantage of liver stiffness measurement before and after direct-acting antiviral therapy to predict

- hepatocellular carcinoma and exacerbation of esophageal varices in chronic hepatitis C, *Hepatol Res*,50(4),426-38,2020
- 83) Ochiai Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, Kobayashi Y, Okubo S, Muraishi N, Kajiwara A, Iritani S, Fujiyama S, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ikeda K, Arase Y, Hashimoto M, Kumada H, Effects of alcohol consumption on multiple hepatocarcinogenesis in patients with fatty liver disease, *Hepatol Res*,doi: 10.1111/hepr.13572,2020
- 84) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, Kumada H, Detection of TERT promoter mutation in serum cell-free DNA using wild-type blocking PCR combined with Sanger sequencing in hepatocellular carcinoma, *J Med Virol*,doi: 10.1002/jmv.25724,2020
- 85) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T, Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study, *J Gastroenterol*,56,67-77,2021
- 86) Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M, Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment, *Mol Clin Oncol*,12,111-116,2020
- 87) Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Late evening snack with branched-chain amino acids supplementation improves survival in patients with cirrhosis, *J Clin Med*,9,1013,2020
- 88) Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M, Rapid depletion of subcutaneous adipose tissue during sorafenib treatment predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma, *Cancers (Basel)*,12,1795,2020
- 89) Takahashi H, Nakahara T, Kogiso T, Imajo K, Kessoku T, Kawaguchi T, Ide T, Kawanaka M, Hyogo H, Fujii H, Ono M, Kamada Y, Sumida Y, Anzai K, Shimizu M, Torimura T, Nakajima A, Tokushige K, Eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals improves glycemic control in diabetes: A multicenter study, *JGH Open*,5,228-234,2020
- 90) Miwa T, Hanai T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Katsumura N, Shimizu M, Zinc deficiency predicts overt hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy, *Hepatol Res*,online ahead of print,2020
- 91) Toshihiro Tanaka, Hideki Iwamoto, Mitsuteru Fujihara, Hideyuki Nishiofuku, Tetsuya Masada, Hiroyuki Suzuki, Hironori Koga, Takuji Torimura, Kimihiko Kichikawa, Efficacy of a Glass Membrane Emulsification Device to Form Mixture of Cisplatin Powder with Lipiodol on Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma, *CardioVascular and Interventional Radiology*,inpress,2021
- 92) Tomoya Sano, Keisuke Amano, Tatsuya Ide, Toshihiro Kawaguchi, Reiichiro Kuwahara, Teruko Arinaga-Hino, Hironori Koga, Ryoko Kuromatsu, Takuji Torimura, Short-term efficacy after switching from adefovir dipivoxil and tenofovir disoproxil fumarate therapy to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B, *Biomedical Reports*,14,12,2021
- 93) Shimose S, Iwamoto H, Tanaka M, Niizeki T, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Noguchi K, Koga H, Torimura T, Alternating Lenvatinib and Trans-Arterial Therapy Prolongs Overall Survival in Patients with Inter-Mediate Stage HepatoCellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study, *Cancers*,13,160,2021
- 94) Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Nomura T, Kuzuya T, Kasai K, Kooka Y, Hiraoka A, Sugimoto R, Yonezawa T, Ishihara A, Deguchi A, Arai H, Shimose S, Shirono T, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Sakai M, Suzuki H, Aino H, Matsukuma N, Matsugaki S, Ogata K, Yano Y, Ueno T, Kajiwara M, Itano S, Fukuizumi K, Kawano H, Noguchi K, Tanaka M, Yamaguchi T, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Koga H, Torimura T, Survival Benefit of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy over Sorafenib in the Treatment of Locally Progressed Hepatocellular Carcinoma, *Cancers*,13,646,2021
- 95) Tsuchihashi J, Koya S, Hirota K, Koga N, Narao H, Tomita M, Kawaguchi T, Hashida R, Nakano D, Tsutsumi T, Yoshio S, Matsuse H, Sanada T, Notsumata K, Torimura T, Effects of In-Hospital Exercise on Frailty in Patients with Hepatocellular Carcinoma, *Cancers*,13,E194,2021
- 96) Murayama K, Okada M, Tanaka K, Inadomi C, Yoshioka W, Kubotsu Y, Yada T, Isoda H, Kuwashiro T, Oeda S, Akiyama T, Oza N, Hyogo H, Ono M, Kawaguchi T, Torimura T, Anzai K, Eguchi Y, Takahashi H, Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Noninvasive and Non-Imaging Procedures in Japanese Health Checkup Examinees, *Diagnostics*,11,132,2021
- 97) Masahito Nakano, Ryoko Kuromatsu, Takashi

- Niizeki, Syusuke Okamura, Hideki Iwamoto, Shigeo Shimose, Tomotaka Shirono, Yu Noda, Naoki Kamachi, Hironori Koga, Takuji Torimura, Kurume Liver Cancer Study Group of Japan, Immunological inflammatory biomarkers as prognostic predictors for advanced hepatocellular carcinoma, *ESMO Open*, 6, 100020, 2021
- 98) Hashida R, Takano Y, Matsuse H, Kudo M, Bekki M, Omoto M, Nago T, Kawaguchi T, Torimura T, Shiba N, Electrical Stimulation of the Antagonist Muscle during Cycling Exercise Interval Training Improves Oxygen Uptake and Muscle Strength, *Journal of Strength and Conditioning Research*, 35, 111-117, 2021
- 99) Masaru Fukahori, Ken Kato, Hirokazu Taniguchi, Rie Ohtomo, Naoki Takahashi, Hirokazu Shoji, Satoru Iwasa, Yoshitaka Honma, Atsuo Takashima, Tetsuya Hamaguchi, Yasuhide Yamada, Yasuhiro Shimada, Yoshinori, Jun Itami, Nobukazu Hokamura, Hiroyasu Igaki, Yuji Tachimori, Keisuke Miwa, Takuji Torimura and Narikazu Boku, Relationship between cervical esophageal squamous cell carcinoma and human papilloma virus infection and gene mutations, *Molecular and Clinical Oncology*, 14, 41, 2021
- 100) Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, Takahashi H, Anzai K, George J, Torimura T, MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD, *Liver International*, inpress, 2020
- 101) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H, Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation localization, *Medical Molecular Morphology*, inpress, 2020
- 102) Kawaguchi T, Arinaga-Hino T, Morishige S, Mizuochi S, Abe M, Kunitake K, Sano T, Amano K, Kuwahara R, Ide T, Nagafuji K, Torimura T, Prednisolone-responsive primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of the literature, *Clinical Journal of Gastroenterology*, inpress, 2020
- 103) Fukunaga S, Kusaba Y, Ohuchi A, Nagata T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Torimura T, Is Artificial Intelligence a Superior Diagnostician in Ulcerative Colitis?, *Endoscopy*, inpress, 2020
- 104) Ishida Y, Okabe Y, Hisaka T, Naito Y, Torimura T, Mass-forming adenomyomatosis in extrahepatic bile duct, *Gastrointestinal Endoscopy*, inpress, 2020
- 105) Yamamura S, Nakano D, Hashida R, Tsutsumi T, Kawaguchi T, Okada M, Isoda H, Takahashi H, Matsuse H, Eguchi Y, Sumida Y, Nakajima A, Gerber L, Younossi ZM, Torimura T, Patient-reported Outcomes (PROs) in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review of CLDQ-NAFLD/NASH, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, inpress, 2020
- 106) Tetsuhiro Yoshimura, Keiichi Mitsuyama, Ryosuke Sakemi, Hidetoshi Takedatsu, Shinichiro Yoshioka, Kotaro Kuwaki, Atsushi Mori, Shuhei Fukunaga, Yoshihiro Araki, Masaru Morita, Kozo Tsuruta, Hiroshi Yamasaki, Takuji Torimura, Evaluation of Serum Luecine-rich Alpha-2 Glycoprotein as a New Inflammatory Biomarker of Inflammatory Bowel Disease, *Mediators of Inflammation*, inpress, 2020
- 107) Kawaguchi T, Yamamura S, Nakano D, Tomiyasu Y, Yoshinaga S, Doi Y, Takahashi H, Anzai K, Eguchi Y, Torimura T, An Association between Mild-to-moderate Drinking and Hepatic Fibrosis Evaluated by Shear Wave Elastography in Health Check-up Examinees, *アルコールと医学生物学* Vol. 39, 39, 40-41, 2020
- 108) Iwamoto H, Suzuki H, Shimose S, Niizeki T, Nakano M, Shirono T, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Nakamura T, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Nakano D, Sakai M, Yamaguchi T, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T, Weekends-Off Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Improves Therapeutic Response and Tolerability toward Adverse Events, *Cancers*, 12, E1010, 2020
- 109) Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Suga H, Kuromatsu R, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Tanaka M, Noguchi K, Koga H, Torimura T, Clinical Significance of Adverse Events for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: A Multicenter Retrospective Study, *Cancers*, 12, E1867, 2020
- 110) Sakemi R, Mitsuyama K, Morita M, Yoshioka S, Kuwaki K, Tokuyasu H, Fukunaga S, Mori A, Araki T, Yoshimura T, Yamasaki H, Tsuruta K, Morita T, Yamasaki S, Mizoguchi A, Sou S, Torimura T, Altered serum profile of the interleukin-22 system in inflammatory bowel disease, *Cytokine*, 136, 155264, 2020
- 111) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Yasui K, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Yokosuka O, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y; TACTICS study group, Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial, *Gut*, 69, 1492-1501, 2020
- 112) Nakano M, Kuromatsu R, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y,

- Kamachi N, Koga H, Torimura T, Primary Treatment with Molecular-Targeted Agents for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-matching Analysis, *Hepatology Communications*,4,1218-1228,2020
- 113) Yamamura S, Kawaguchi T, Nakano D, Tomiyasu Y, Yoshinaga S, Doi Y, Takahashi H, Anzai K, Eguchi Y, Torimura T, Shiba N, Profiles of advanced hepatic fibrosis evaluated by FIB-4 index and shear wave elastography in health check up examinees, *Hepatology Research*,50,199-213,2020
- 114) Hirota K, Kawaguchi T, Koya S, Nagamatsu A, Tomita M, Hashida R, Nakano D, Niizeki T, Matsuse H, Shiba N, Torimura T, Clinical utility of the Liver Frailty Index for predicting muscle atrophy in chronic liver disease patients with hepatocellular carcinoma, *Hepatology Research*,50,330-341,2020
- 115) Yamasaki H, Mitsuyama K, Yoshioka S, Kuwaki K, Yamauchi R, Fukunaga S, Mori A, Tsuruta O, Torimura T, Leukocyte Apheresis Using a Fiber Filter Suppresses Colonic Injury Through Calcitonin Gene-Related Peptide Induction, *Inflammatory bowel diseases*,11,709-719,2020
- 116) Narao H, Hirota K, Koya S, Tomita M, Manako Y, Ogawa S, Nakao N, Tsutsumi T, Nakano D, Hashida R, Kawaguchi T, Matsuse H, Nagamatsu H, Torimura T, Effects of In-Hospital Physical Therapy on Activities of Daily Living in Patients with Hepatocellular Carcinoma, *Int J Environ Res Public Health*,17, E9098,2020
- 117) Nakano D, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Yamamura S, Shigeto K, Hashida R, Koga H, Torimura T, Alteration of the serum myostatin level following L carnitine treatment in patients with chronic liver disease: A pilot study, *International Journal of Functional Nutrition*,1,1-7,2020
- 118) Masuda A, Nakamura T, Abe M, Iwamoto H, Sakaue T, Tanaka T, Suzuki H, Koga H, Torimura T, Promotion of liver regeneration and antifibrotic effects of the TGFbeta receptor kinase inhibitor galunisertib in CCl4-treated mice, *International Journal of Molecular Medicine*,46,427-438,2020
- 119) Hirokazu Takahashi, Takashi Nakahara, Tomomi Kogiso, Kento Imajo, Takaomi Kessoku, Takumi Kawaguchi, Tatsuya Ide, Miwa Kawanaka, Hideyuki Hyogo, Hideki Fujii, Masafumi Ono, Yoshihiro Kamada, Yoshio Sumida, Keizo Anzai, Masahito Shimizu, Takuji Torimura, Atsushi Nakajima, Katsutoshi Tokushige, Kazuaki Chayama, Yuichiro Eguchi, Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD), Eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals improves glycemic control in diabetes: A multicenter study, *JGH Open*,5,228-234,2020
- 120) Kawaguchi T, Yoshio S, Sakamoto Y, Hashida R, Koya S, Hirota K, Nakano D, Yamamura S, Niizeki T, Matsuse H, Torimura T, Impact of Decorin on the Physical Function and Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma, *Journal of Clinical Medicine*,9,E936,2020
- 121) Morita T, Mitsuyama K, Yamasaki H, Mori A, Yoshimura T, Araki T, Morita M, Tsuruta K, Yamasaki S, Kuwaki K, Yoshioka S, Takedatsu H, Torimura T, Gene Expression of Transient Receptor Potential Channels in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Inflammatory Bowel Disease Patients, *Journal of Clinical Medicine*,9,2643,2020
- 122) Atsushi Takahashi, Masanori Abe, Tetsuya Yasunaka, Teruko Arinaga-Hino, Kazumichi Abe, Akinobu Takaki, Takuji Torimura, Mikio Zeniya, Kaname Yoshizawa, Jong-Hon Kang, Yoshiyuki Suzuki, Nobuhiro Nakamoto, Ayano Inui, Atsushi Tanaka, Hajime Takikawa, Hiromasa Ohira, Quality of life among patients with autoimmune hepatitis in remission, *Medicine*,99,e22764,2020
- 123) Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Tanaka M, Miyazaki K, Ono M, Niizeki T, Shirono T, Okamura S, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Yokokura Y, Noguchi K, Koga H, Torimura T, Controlling Nutritional Status (CONUT) Score is Associated with Overall Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: A Multicenter Cohort Study, *Nutrients*,12,E1076,2020
- 124) Shigeto K, Kawaguchi T, Koya S, Hirota K, Tanaka T, Nagasu S, Fukahori M, Ushijima T, Matsuse H, Miwa K, Nagafuji K, Torimura T, Profiles Combining Muscle Atrophy and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With Prognosis of Patients With Stage IV Gastric Cancer, *Nutrients*,12,E1884,2020
- 125) Shimose S, Iwamoto H, Tanaka M, Niizeki T, Shirono T, Nakano M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Sakai M, Suzuki H, Nomiyama M, Kuromatsu R, Koga H, Torimura T, Increased Arterio-Portal Shunt Formation after Drug-Eluting Beads TACE for Hepatocellular Carcinoma, *Oncology*,18,1-8,2020
- 126) Hashida R, Kawaguchi T, Koya S, Hirota K, Goshima N, Yoshiyama T, Otsuka T, Bekki M, Iwanaga S, Nakano D, Niizeki T, Matsuse H, Kawaguchi A, Shiba N, Torimura T, Impact of cancer rehabilitation on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma, *Oncology Letters*,19,2355-2367,2020
- 127) Shimose S, Kawaguchi T, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Tanaka M, Koga H, Torimura T, Indication of suitable transarterial chemoembolization and multikinase inhibitors for intermediate stage hepatocellular carcinoma, *Oncology Letters*,19,2667-2676,2020

- 128) Shimose S, Kawaguchi T, Tanaka M, Iwamoto H, Miyazaki K, Moriyama E, Suzuki H, Niizeki T, Shirono T, Nakano M, Suga H, Yamaguchi T, Yokokura Y, Noguchi K, Koga H, Torimura T, Lenvatinib prolongs the progression-free survival time of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma refractory to transarterial chemoembolization: A multicenter cohort study using data mining analysis, *Oncology Letters*, 20, 2257-2265, 2020
- 129) Nakano D, Kawaguchi T, Iwamoto H, Hayakawa M, Koga H, Torimura T, Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells: Multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQT), *PLoS One*, 15, e0232283, 2020
- 130) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, JKang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A & Takikawa H, Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan, *Scientific Reports*, 10, 14250, 2020
- 131) Imai T, Yamasaki H, Mitsuyama K, Yamaga O, Sugihara G, Kaida Y, Shibata R, Hazama T, Yoshioka S, Torimura T, Fukami K, Yamashita N, Single Needle Granulocyte and Monocyte Apheresis for Ulcerative Colitis: A Retrospective Safety Analysis, *The Kurume Medical Journal*, 66, 1-17, 2020
- 132) Iwanaga S, Hashida R, Takano Y, Bekki M, Nakano D, Omoto M, Nago T, Kawaguchi T, Matsuse H, Torimura T, Shiba N, Hybrid Training System Improves Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Pilot Study, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 252, 23-32, 2020
- 133) Shindo Y, Mitsuyama K, Yamasaki H, Imai T, Yoshioka S, Kuwaki K, Yamauchi R, Yoshimura T, Araki T, Morita M, Tsuruta K, Yamasaki S, Fukami K, Torimura T, Safety and efficacy of single-needle leukocyte apheresis (LCAP) for treatment of ulcerative colitis, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 24, 503-510, 2020
- 134) Kawaguchi T, Ikuta K, Tatsumi Y, Toki Y, Hayashi H, Tonan T, Ohtake T, Hoshino S, Naito M, Kato K, Okumura T, Torimura T, Identification of Heterozygous p.Y150C and p.V274M mutations in the HJV gene in a Japanese patient with mild phenotype of Juvenile hemochromatosis: A Case Report, *Hepatology Research*, 50, 144-150, 2020
- 135) Fukunaga S, Mori A, Ohuchi A, Yoshioka S, Akiba J, Mistuyama K, Tsuruta O, Torimura T, Abdominal pain, diarrhea and bloody stools in a patient treated for renal cell carcinoma with sunitinib, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35, 10, 2020
- 136) Takumi Kawaguchi, Shigeo Shimose, Sakura Yamamura, Dan Nakano, Masatoshi Tanaka, Takuji Torimura, Changes in prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma underwent transarterial chemoembolization with the transition of the time: Child-Pugh class, Albumin-Bilirubin grade, and then, *Annals of Translational Medicine*, 8, 1045, 2020
- 137) Kawaguchi T, Torimura T, Is metabolic syndrome responsible for the progression from NAFLD to NASH in non-obese patients?, *Journal of gastroenterology*, 55, 363-364, 2020
- 138) 鈴木浩之、岩本英希、新関 敬、下瀬茂男、城野智毅、山口泰三、矢野博久、奥田康司、古賀浩徳、鳥村拓司, Stage IVA 巨大肝細胞癌に対し血管内治療と分子標的治療を中心とした集学的治療で長期生存が得られている症例, *肝臓*, 61, 418-425, 2020
- 139) 安元真希子、荒木俊博、岡部義信、新関 敬、城野智毅、石田祐介、牛島知之、阪上尊彦、鶴田 修、鳥村拓司, 巨大総胆管結石に併発した膵十二指腸動脈瘤破裂による胆道出血の 1 救命例, *日本消化器病学会雑誌*, 117, 92-98, 2020
- 140) 川口 巧、鳥村拓司, 7. NAFLD/NASH, 肝がんの診断と治療－基礎研究から臨床応用へ－
2) 高血圧・脂質異常症合併例の薬物選択肢, *Progress in Medicine*, 40, 497-502, 2020
- 141) 岡部義信、牛島知之、島松 裕、平井真吾、寺部寛哉、安元真希子、佐々木優、榊原重成、鳥村拓司, 内視鏡的胆管結石除去術時のトラブルシューティング, *肝胆膵*, 81, 228-233, 2020
- 142) 岡部義信、牛島知之、島松 裕、安元真希子、深堀 理、阪上尊彦、平井真吾、寺部寛哉、石田祐介、鶴田 修、鳥村拓司, 緊急内視鏡的胆管ドレナージ術の実際：急性胆管炎・結石嵌頓・胆石性膵炎を中心に, *胆と膵*, 41, 167-173, 2020
- 143) 川口 巧、鳥村拓司, [私の治療] 肝性脳症, *日本医事新報*, 5016, 47, 2020
- 144) 川口 巧、橋田竜騎、神谷俊次、広田佳介、永松あゆ、中野 暖、堤 翼、山村咲良、下瀬茂男、新関 敬、松瀬博夫、鳥村拓司, 特集：肝硬変診療の新時代 3：肝硬変合併症の診断と治療 (4) 肝硬変におけるサルコペニアとその対策, *臨床消化器内科*, 35, 1564-1573, 2020
- 145) 永田 務、鶴田 修、荒木俊博、南 真平、長 知徳、重藤宏太、草場喜雄、中根智幸、大内彬弘、国武泰史、久永 宏、福永秀平、向笠道太、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司, 大腸鋸歯状病変に対する臨床診断の現状と課題：経過観

- 察、選択的治療の観点から,胃と腸,55,1589-1596,2020
- 146) Chan HLY, Yasuda S, Wong GLH, Tada T, Chan CKM, Kumada T, Tse YK, Wong VWS, Toyoda H ,Use of hepatitis B virus core related antigen to evaluate natural history of chronic hepatitis B.,J Gastroenterol Hepatol,,in press
- 147) Toyoda H, Kikuchi K, Tsuruta Y, Hiraoka A, Tsuji K, Tanaka J.,Utility of serological tumor biomarkers for surveillance of hepatocellular carcinoma in patients undergoing dialysis.,Nephrol Dial Transpl,,in press
- 148) Toyoda H, Yasuda S, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamamoto S, Shiota S, Furoi M, Koyabu T, Furukawa D, Kumada T, Sumida Y. ,Impact of COVID-19 pandemic on surveillance of hepatocellular carcinoma: a study in patients with chronic hepatitis C after sustained virologic response. ,GastroHep,,in press
- 149) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Toyoda H, Takaguchi K, Hiraoka A, Senoh T, Koeda M, Yoshida Y, Okubo T, Arai T, Hayama K, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Iwakiri K.,Factors associated with hepatitis B surface antigen kinetics and responses in pegylated interferon alpha-2a monotherapy for patients with chronic hepatitis B.,Intern Med,,in press
- 150) Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Aikata H, Miki D, Chayama K, Tanaka J.,Comparison of liver disease state progression in patients with eradication of versus persistent infection with hepatitis C virus: Markov chain analysis.,J Viral Hepat,,in press
- 151) Tada T, Kumada T, Okushin H, Tani J, Takaguchi K, Tsutsui A, Toyoda H, Yasuda S, Dohmen K, Hiraoka A, Michitaka K, Nouse K, Kariyama K, Kim SR, Kim SK, Fujioka S, Mikami S, Watanabe Y, Tamai T, Atsukawa M, Itokawa N, Tanaka H, Tsuji K, Ishikawa T, Imai M, Itobayashi E, Shibata H, Shimada N.,Real-world virological efficacy and safety of ledipasvir and sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 infection in Japan.,Infect Dis Ther,,in press
- 152) Toyoda H, Hiraoka A, Olivares J, Al-Jarrah T, Devlin P, Kaneoka Y, Maeda A, Yopp AC, Parikh ND, Singal AG.,Outcome of hepatocellular carcinoma detected during surveillance: comparing USA and Japan.,Clin Gastroenterol Hepatol,,in press
- 153) Chuma M, Uojima H, Hiraoka A, Kobayashi S, Toyoda H, Tada T, Hidaka H, Iwabuchi S, Numata K, Itobayashi E, Itokawa N, Kariyama K, Ohama H, Hattori N, Hirose S, Shibata H, Tani J, Imai M, Tajiri K, Moriya S, Wada N, Iwasaki S, Fukushima T, Ueno M, Yasuda S, Atsukawa M, Nouse K, Fukunishi S, Watanabe T, Ishikawa T, Nakamura S, Morimoto M, Kagawa T, Sakamoto M, Kumada T, Maeda S.,Analysis of efficacy of lenvatinib treatment in highly advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the main trunk of the portal vein or tumor with more than 50% liver occupation: a multicenter analysis.,Hepatol Res,,in press
- 154) Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Tada T, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M.,Clinical importance of muscle volume in lenvatinib for hepatocellular carcinoma: analysis adjusted with inverse probability weighting.,J Gastroenterol Hepatol,,in press
- 155) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Tada T, Ito T, Tanaka J.,Serial changes in FIB-4 score and hepatocarcinogenesis in hepatitis B patients treated with or without nucleot(s)ide analogue therapy.,GastroHep,,in press
- 156) Liu M, Tseng TC, Jun DW, Yeh ML, Trinh H, Wong GLH, Chen CH, Peng CY, Kim SE, Oh H, Kwak MS, Cheung M, Toyoda H, Hsu YC, Jeong JY, Yoon EL, Ungtrakul T, Zhang J, Xie Q, Ahn SB, Enomoto M, Shim JJ, Cunningham C, Jeong SW, Cho YK, Ogawa E, Huang R, Lee DH, Takahashi H, Tsai PC, Huang CF, Dai CY, Tseng CH, Yasuda S, Kozuka R, Li J, Wong C, Wong CC, Zhao C, Hoang J, Eguchi Y, Wu C, Tanaka Y, Gane E, Tanwandee T, Cheung R, Yuen MF, Lee HS, Yu ML, Kao JH, Yang HI, Nguyen MH.,Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients.,Hepatol Int,,in press
- 157) Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M.,What can be done to solve the unmet clinical need of hepatocellular carcinoma patients following lenvatinib failure?,Liver Cancer,,in press
- 158) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Ito T, Tanaka J.,Long-term prognosis with or without nucleot(s)ide analogue therapy in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis.,J Viral Hepat,,in press
- 159) Munoz-Martinez S, Sapena V, Forner A, Nault JC, Sapisochin G, Rimasa L, Sangro B, Bruix J, Sanduzzi-Zamparelli M, Holowko W, El Kassas M, Mocan T, Bouattour M, Merle P, Hoogwater FJH, Alqahatni SA, Reeves HL, Pinato DJ, Giorgakis E, Meyer T, Villadsen GE, Wege H, Salati M, Minguez

- B, Di Costanzo GG, Roderburg C, Tacke F, Varela M, Galle PR, Alvares-da-Silva MR, Trojan J, Bridgewater J, Cabibbo G, Toso C, Lachenmayer A, Casadei-Gardini A, [Toyoda H](#), Ludde T, Villani R, Pena AMM, Leal CRG, Ronzoni M, Delgado M, Perello C, Pascual S, Lledo JL, Argemi J, Basu B, da Fonseca L, Acevedo J, Siebenhuener AR, Braconi C, Meyers BM, Granito A, Sala M, Lope CR, Blaise L, Romero-Gomez M, Pinero F, Gomez D, Mello V, Pinheiro Alves RC, Franca A, Branco F, Brandi G, Pereira G, Coll S, Guarino M, Benitez C, Anders MM, Bandi JC, Vergara M, Calvo M, Peck-Radosavljevic M, Garcia-Juarez I, Cardinale V, Lozano M, Gambato M, Okolicsanyi S, Arraez DM, Elvevi A, Munoz AE, Lue A, Iavarone M, Reig M., Assessment of the impact of COVID-19 pandemic on liver cancer management (CERO-19)., *JHEP Rep*,, in press
- 160) [Toyoda H](#), Hiraoka A, Uojima H, Nozaki A, Shimada N, Takaguchi K, Abe H, Atsukawa M, Matsuura K, Ishikawa T, Mikami S, Watanabe T, Itobayashi E, Tsuji K, Arai T, Yasuda S, Chuma M, Senoh T, Tsutsui A, Okubo T, Ehira T, Kumada T, Tanaka J., Characteristics and prognosis of de novo hepatocellular carcinoma after sustained virologic response., *Hepatol Commun*,, in press
- 161) Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, [Toyoda H](#), Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T., Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update., *Liver Cancer*,, in press
- 162) Nguyen MH, Atsukawa M, Ishikawa T, Yasuda S, Yokohama K, Trinh HN, Arai T, Fukunishi S, Ogawa E, Hsu YC, Maeda M, Dang H, Tseng CH, Takahashi H, Jun DW, Watanabe T, Chuma M, Nozaki A, Kawada N, Cheung R, Enomoto M, Takaguchi K, [Toyoda H](#), Outcomes of sequential therapy with tenofovir alafenamide following long-term entecavir., *Am J Gastroenterol*,, in press
- 163) Ito T, Ishigami M, Zou B, Tanaka T, Takahashi H, Kurosaki M, Maeda M, Thin KN, Tanaka K, Takahashi Y, Itoh Y, Oniki K, Seko Y, Saruwatari J, Kawanaka M, Atsukawa M, Hyogo H, Ono M, Ogawa E, Barnett SD, Stave CD, Cheung RC, Fujishiro M, Eguchi Y, [Toyoda H](#), Nguyen MH., The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995–2040., *Hepatol Int*,, in press
- 164) Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Marino Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, [Toyoda H](#), Brillanti S, Conti F, Degasperis E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Abdelaziz AO, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Singal AG, Murphy CC, Kohla M, Masetti C, Dufour JF, Merchante N, Cavalletto L, Chemello L, Pol S, Crespo J, Calleja JL, Villani R, Serviddio G, Zanetto A, Shalaby S, Russo FP, Bielen R, Trevisani F, Camma C, Bruix J, Cabibbo G, Reig M., Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis., *Gut*,, in press
- 165) Casadei-Gardini A, Scartozzi M, Tada T, Yoo C, Shimose S, Masi G, Lonardi S, Frassinetti LG, Nicola S, Piscaglia F, Kumada T, Kim HD, Koga H, Vivaldi C, Solda C, Hiraoka A, Bang Y, Atsukawa M, Torimura T, Tsuji K, Itobayashi E, [Toyoda H](#), Fukunishi S, Rimassa L, Rimini M, Cascinu S, Cucchetti A., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an inverse probability of treatment weighting analysis., *Liver Int*,, in press
- 166) Nouse K, Furubayashi Y, Kariyama K, Wakuta A, Miyake N, Inoue K, Nagai Y, Murakami S, Adachi T, Oyama A, Wada N, Takeuchi Y, Sakata M, Yasunaka T, Onishi H, Shiraha H, Takaki A, Shiota S, Yasuda S, [Toyoda H](#), Kawanaka M, Kumada T, Okada H., Abnormal fucosylation of alpha-fetoprotein in patients with non-alcoholic steatohepatitis., *Hepatol Res*,, in press
- 167) Yamada N, Matsushima-Nishiwaki R, Kobayashi K, Takahata S, [Toyoda H](#), Kumada T, Kozawa O., Cellular function of small heat shock proteins (HSPB) in hepatocellular carcinoma., *Curr Mol Med*,, in press
- 168) Hughes DM, Berhane S, de Groot CAE, [Toyoda H](#), Tada T, Kumada T, Satomura S, Nishida N, Kudo M, Kimura T, Osaki Y, Kokamunage-Dona R, Salvador RA, Bird T, Garcia-Finana M, Johnson P., Serum levels of alpha fetoprotein increased more than 10 years before detection of hepatocellular carcinoma., *Clin Gastroenterol Hepatol*, 19, 162-170, 2021
- 169) Johnson PJ, Berhane S, Walker AJ, Gordon FH, Ryder SD, McPherson S, Sreedharan A, Ustianowski AA, Agarwal K, Mutimer D, Kumada T, [Toyoda H](#), Irving WL, HCV Research UK. Impact of direct acting antiviral agents on liver function in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 28, 168-176, 2021
- 170) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Miyake N, Tanaka J. Comparison of the impact of tenofovir alafenamide and entecavir on declines of hepatitis B surface antigen levels., *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32, 255-260, 2021
- 171) Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Michitaka K, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, [Toyoda H](#), Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Nakamura S, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama

- K, Arai T, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Platelet-lympgocyte ratio predicts survival in patioents with hepatocellular carcinoma who receive lenvatinib: an inverse probability weighting analysis., *Eur J Gastroenterol Hepatol*,32,261-268,2021
- 172) Saito A, Toyoda H, Kobayashi M, Koiwa Y, Fujii H, Fujita K, Maeda A, Kaneoka Y, Hazama S, Nagano H, Mirza A, Graf HP, Cosatto E, Murakami Y, Kuroda M. ,Prediction of early recurrence of hepatocellular carcinoma after resection using digital pathology images assessed by machine learning., *Mod Pathol*,34,417-425,2021
- 173) Yoshida K, Desbiolles A, Feldman SF, Ahn SH, Alidjinou EK, Atsukawa M, Bocket L, Brunetto MR, Buti M, Carey I, Caviglia GP, Chen EQ, Chuaypen N, Cornberg M, Enomoto M, Honda M, zu Siederdisen CH, Ishigami M, Janssen HLA, Maasoumy B, Matsui T, Matsumoto A, Nishiguchi S, Riveiro-Barciela M, Takaki A, Tangkijvanich P, Toyoda H, van Campenhout MJH, Wang B, Wei L, Yang HI, Yano Y, Yatsushashi H, Yuen MF, Tanaka E, Lemoine M, Tanaka Y, Shimakawa Y. ,Assay for hepatitis B core-related antigen identify patients with high viral load: systematic review and meta-analysis of individual participant data. , *Clin Gastroenterol Hepatol*,19,46-60,2021
- 174) Tanaka Y, Ogawa E, Huang CF, Toyoda H, Jun DW, Tseng CH, Hsu YC, Enomoto M, Takahashi H, Furusyo N, Yeh ML, Iio E, Yasuda S, Lam CPM, Lee DH, Haga H, Yoon E, Ahn SB, Wong G, Nakamuta M, Nomura H, Tsai PC, Jung JH, Song DS, Dang H, Maeda M, Henry L, Cheung R, Yuen MF, Ueno Y, Eguchi Y, Tamori A, Yu ML, Hayashi J, Nguyen MH.,HCC risk post-SVR with DAAs in East Asians: findings from the REAL-C cohort., *Hepatol Int*,14,1023-1033,2020
- 175) Miki D, Akita T, Kurisu A, Kawaoka T, Nakajima T, Hige S, Karino Y, Toyoda H, Kumada T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Aikata H, Hayes CN, Honda K, Seike M, Akuta N, Kobayashi M, Kumada H, Tanaka J, Chayama K.,PNPLA3 and HLA-DQB1 polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication., *J Gastroenterol*,55,1162-1170,2020
- 176) Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Ito T, Kumada T. ,Dynamic evaluation of liver fibrosis to assess the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response. , *Clin Infect Dis*,70,1208-1214,2020
- 177) Chen VL, Yeh ML, Yang JD, Leong J, Huang DQ, Toyoda H, Chen YL, Guy J, Maeda M, Tsai PC, Huang CF, Yasuda S, Le AK, Dang H, Giama NH, Ali HA, Zhang N, Wang X, Jun DW, Tseng CH, Hsu YC, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Zhu Q, Dan YY, Schwartz M, Roberts LR, Yu ML, Nuguyen MH.,Effects of cirrhosis and diagnosis scenario in metabolic-associated fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma., *Hepatol Commun*,5,122-132,2020
- 178) Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, Toyoda H, Iwasa M, Ikegami T, Chuma M, Nozaki A, Uojima H, Hiraoka A, Fukunishi S, Yokohama K, Tada T, Kato K, Abe H, Tani J, Okubo H, Watanabe T, Hattori N, Tsutsui A, Senoh T, Yoshida Y, Okubo T, Itokawa N, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Arai T, Michitaka K, Iio E, Kumada T, Tanaka Y, Takei Y, Iwakiri K.,Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolvaptan for hepatic edema., *J Gastroenterol Hepatol*,35,1229-1237,2020
- 179) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Nakamura S, Shibata Y, Yasuda S, Watanuki Y, Tsuji K, Fukuda N, Fujioka M, Takeshima K, Niwa F, Ogawa S, Hashinokuchi S, Kataoka S, Ichikawa H, Iijima H.,Attenuation imaging based on ultrasound technology for assessment of hepatic steatosis: a comparison with magnetic resonance imaging-determined proton density fat fraction., *Hepatol Res*,50,1319-1327,2020
- 180) Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, Mo S, Sypsa V, Guha IN, Kumada T, Niu J, Dalekos G, Yasuda S, Barnes E, Lian J, Suri V, Idilman R, Barclay ST, Dou X, Berg T, Hayes PC, Flaherty JF, Zhou Y, Zhang Z, Buti M, Hutchinson SJ, Guo Y, Calleja JL, Lin L, Zhao L, Chen Y, Janssen HLA, Zhu C, Shi L, Tang X, Gagger A, Wei L, Jia J, Irving WL, Johnson PJ, Lampertico P, Hou J.,aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis patients: an international cohort collaboration., *J Hepatol*,73,1368-1378,2020
- 181) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Iwakiri K, Kumada T, Tanaka Y, Okanoue T. ,Marked heterogeneity in the diagnosis of compensated cirrhosis of patients with chronic HCV infection in a real-world setting: a large, multicenter study from Japan. , *J Gastroenterol Hepatol* ,35,1420-1425,2020
- 182) Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wong VWS, Peleg N, Shlomain A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. ,Association between fibrosis stage and outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. , *Gastroenterology*,158,1611-1625,2020
- 183) Huang DQ, Yeo YH, Tan E, Takahashi H,

- Yasuda S, Saruwatari J, Tanaka K, Oniki K, Kam LY, Muthiah MD, Hyogo H, Ono M, Barnett SD, Li J, Zou B, Fung J, Lee TY, Wong VWS, Yuen MF, Dan YY, Lim SG, Cheung R, [Toyoda H](#), Eguchi Y, Nguyen MH.,ALT levels for Asian with metabolic diseases: a meta-analysis of 86 studies with individual patient data validation.,*Hepatol Commun*,4,1624-1636,2020
- 184) [Toyoda H](#), Yasuda S, Kumada T. ,Editorial: the emergence of nonhypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C – authors' reply.,*Aliment Pharmacol Ther*,51,169-170,2020
- 185) [Toyoda H](#), Huang DQ, Le MH, Nguyen MH.,Liver care and surveillance: the global impact of COVID-19 pandemic.,*Hepatol Commun*,4,1751-1757,2020
- 186) Ito T, Ishigami M, Morooka H, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Honda T, Nishimura D, Tada T, Yasuda S, [Toyoda H](#), Kumada T, Fujishiro M.,The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC.,*Sci Rep*,10,17812,2020
- 187) Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, Tanaka J.,Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis.,*Hepatol Res*,50,190-198,2020
- 188) Dang H, Yeo YH, Yasuda S, Huang CF, Iio E, Landis C, Jun DW, Enomoto M, Ogawa E, Tsai PC, Le A, Liu M, Maeda M, Nguyen B, Ramrakhiani N, Henry L, Cheung R, Tamori A, Kumada T, Tanaka Y, Yu ML, [Toyoda H](#), Nguyen MH. ,Cure with interferon free DAA is associated with increased survival in patients with HCV related HCC from both East and West.,*Hepatology*,71,1910-1922,2020
- 189) Han G, Berhane S, [Toyoda H](#), Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, Kirstein M, Mosconi C, Hucke F, Palmer D, Pinato DJ, Sharma R, Ottaviani D, Jang JW, Labeur TA, van Delden OM, Pirisi M, Stern N, Sangro B, Meyer T, Fateen W, Garcia-Finana M, Goma A, Waked I, Rewisha E, Aithal GP, Travis S, Kudo M, Cucchetti A, Peck-Radosavljevic M, Takkenberg RB, Chan SL, Vogel A, Johnson PJ,Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization: a response-based approach.,*Hepatology*,72,198-212,2020
- 190) Umezu T, Tsuneyama K, Kanekura K, Hayakawa M, Tanahashi T, Kawano M, Taguchi Y, [Toyoda H](#), Tamori A, Kuroda M, Murakami Y.,Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions.,*Sci Rep*,10,21766,2020
- 191) Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, [Toyoda H](#), Chuma M, Nakamuta M, Uojima H, Takaguchi K, Ikeda H, Watanabe T, Ogawa S, Itokawa N, Arai T, Hiraoka A, Asano T, Fujioka S, Ikegami T, Shima T, Ogawa C, Akabane T, Shimada N, Fukunishi S, Abe H, Tsubota A, Genda T, Okubo H, Mikami S, Morishita A, Moriya A, Tani J, Tachi Y, Hotta N, Ishikawa T, Okanoue T, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K, Maeda S.,The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study.,*Hepatol Int*,14,225-238,2020
- 192) Hsu YC, Wong GLH, Chen CH, Peng CY, Yeh ML, Cheung KS, [Toyoda H](#), Huang CF, Trinh H, Xie Q, Enomoto M, Liu L, Yasuda S, Tanaka Y, Kozuka R, Tsai PC, Huang YT, Wong C, Huang R, Jang TY, Hoang J, Yang HI, Li J, Lee DH, Takahashi H, Zhang JQ, Ogawa E, Zhao C, Liu C, Furusyo N, Eguchi Y, Wong C, Wu C, Kumada T, Yuen MF, Yu ML, Nguyen MH.,Tenofovir versus entecavir for hepatocellular carcinoma prevention in an international consortium of chronic hepatitis B.,*Am J Gastroenterol*,115,271-280,2020
- 193) Ogawa E, [Toyoda H](#), Iio E, Jun DW, Huang CF, Enomoto M, Hsu YC, Haga H, Iwane S, Wong G, Lee DH, Tada T, Liu CH, Chuang WL, Hayashi J, Cheung R, Yasuda S, Tseng CH, Takahashi H, Tran S, Yeo YH, Henry L, Barnett SD, Nomura H, Nakamuta M, Dai CY, Huang JF, Yang HI, Lee MH, Jun MJ, Kao JH, Eguchi Y, Ueno Y, Tamori A, Furusyo N, Yu ML, Tanaka Y, Nguyen MH for the REAL-C Investigators. ,HCV cure rates are reduced in patients with active but not inactive hepatocellular carcinoma- a practice implication. ,*Clin Infect Dis*,71,2840-2848,2020
- 194) Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, [Toyoda H](#), Ohama H, Tsutsui A, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Nakamura S, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M. ,Nutritional index as prognostic indicator in patients receiving lenvatinib treatment for unresectable hepatocellular carcinoma.,*Oncology*,98,295-302,2020
- 195) Shimizu Y, Mizuno S, Fujinami N, Suzuki T, Saito K, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Tada T, [Toyoda H](#), Kumada T, Miura M, Suto K, Yamaji T, Matsuda T, Endo I, Nakatsura T. ,Plasma and tumoral glypican-3 levels are correlated in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. ,*Cancer Sci*,111,334-342,2020
- 196) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, Nakamuta M, Hiraoka A, Kato K, Abe H, Mikami S, Shimada N, Chuma M, Nozaki A, Uojima H, Ogawa C, Asano T, Tani J, Morishita A, Senoh T, Yamashita N, Oikawa T, Matsumoto Y, Koeda M, Yoshida Y, Tanabe T, Okubo T, Arai T, Hayama K, Nakagawa- Iwashita A, Kondo C, Tada T, [Toyoda](#)

- H, Kumada T, Iwakiri K., Sequential therapy from entecavir to tenofovir alafenamide versus continuous entecavir monotherapy for patients with chronic hepatitis B., *JGH Open*,5,34-40,2020
- 197) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Ogawa S, Takeshima K, Tanaka J, Chayama K, Johnson PJ. ,Impact of the introduction of direct-acting antiviral drugs on hepatocarcinogenesis: a prospective serial follow-up MRI study., *Aliment Pharmacol Ther*,52,359-370,2020
- 198) Yang HI, Yeh ML, Wong GL, Peng CY, Chen CH, Trinh HN, Cheung KS, Xie Q, Su TH, Kozuka R, Lee DH, Ogawa E, Zhao C, Ning HB, Huang R, Li J, Zhang JQ, Ide T, Xing H, Iwane S, Takahashi H, Wong C, Wong C, Lin CH, Hoang J, Ie A, Henry L, Toyoda H, Ueno Y, Gane EJ, Eguchi Y, Kurosaki M, Wu C, Liu C, Shang J, Furusyo N, Enomoto M, Kao JH, Yuen MF, Yu ML, Nguyen MH., REAL-B (Real-world Effectiveness from the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV) risk score for the prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with oral antiviral therapy. , *J Infect Dis*,221,389-399,2020
- 199) Kariyama K, Nouse K, Wakuta A, Oonishi A, Toyoda H, Tada T, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Ishikawa T, Takaguchi K, Tsutsui A, Shimada N, Kumada T, Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma in Japan: position of curative therapies. , *Liver Cancer*,9,41-49,2020
- 200) Sumida Y, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Hayashi H, Nishigaki Y, Suzuki Y, Naiki T, Morishita A, Tobita H, Sato S, Kawabe N, Fukunishi S, Ikegami T, Kessoku T, Ogawa Y, Honda Y, Nakahara T, Munekage K, Ochi T, Sawada K, Takahashi A, Arai T, Kogiso T, Kimoto S, Tomita K, Notsumata K, Nonaka M, Kawata K, Takami T, Kumada T, Tomita E, Okanoue T, Nakajima A. ,Common drug pipelines for the treatment of diabetic nephropathy and hepatopathy: can we kill two birds with one stone?, *Int J Mol Sci* ,21,4939,2020
- 201) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Tanaka J. ,Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years –comparison of Child-Pugh classification and albumin bilirubin grade-. , *Liver Cancer*,9,518-528,2020
- 202) Sumida Y, Yoneda M, Seko Y, Ishiba H, Hara T, Toyoda H, Yasuda S, Kumada T, Hayashi H, Kobayashi T, Imajo K, Yoneda M, Tada T, Kawaguchi T, Eguchi Y, Oeda S, Takahashi H, Tomita E, Okanoue T, Nakajima A. ,Surveillance of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. , *Diagnostics*,10,579,2020
- 203) Mizuno K, Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Kawashima H, Inukai Y, Toyoda H, Yokota K, Hase T, Maeda O, Kiyoi H, Nagino M, Hibi H, Kodera Y, Fujimoto Y, Sone M, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Fujishiro M. ,Real world data of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. , *J Gastroenterol*,55,653-661,2020
- 204) Cucchetti A, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Shi KQ, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Ercolani G, Mazzaferro V, Kudo M, Cescon M, Pinna AD, Kumada T, Johnson PJ. ,The chances of hepatic resection curing hepatocellular carcinoma. , *J Hepatol*,72,711-717,2020
- 205) Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechene A, Pflanz K, Bedreli S, Schotten C, Geier A, Berg T, Fischer J, Vogel A, Bantel H, Weinmann A, Schattenberg JM, Huber Y, Wege H, von Felden J, Schulze K, Bettinger D, Thimme R, Sinner F, Schutte K, Weiss KH, Toyoda H, Yasuda S, Kumada T, Berhane S, Wichert M, Heider D, Gerken G, Johnson PJ, Canbay A., GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis., *Clin Gastroenterol Hepatol*,18,728-735,2020
- 206) Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Itokawa N, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Imai M, Atsukawa M, Hayama K, Nagano T, Koizumi Y, Fukunishi S, Yokohama K, Kudo M, Arai T., Post-progression treatment eligibility of unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib., *Liver Cancer*,9,73-83,2020
- 207) Kariyama K, Nouse K, Hiraoka A, Wakuta A, Oonishi A, Kuzuya T, Toyoda H, Tada T, Tsuji K, Itobayashi E, Ishikawa T, Takaguchi K, Tsutsui A, Shimada N, Kudo M, Kumada T., EZ (Easy)–ALBI score for predicting hepatocellular carcinoma prognosis., *Liver Cancer*,9,734-743,2020
- 208) Chan SDH, Toyoda H, Sanjeeviraman J, Soupe A, Iwamoto M, Wu W, Eto D, Tada T, Kumada T, Zhang JP. ,Fully automated rapid quantification of hepatitis C virus RNA in human plasma and serum by integrated on-chip RT-qPCR and capillary electrophoresis., *Sci Rep*,10,7379,2020
- 209) Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Fujishiro M. ,Correlation of serum zinc levels with pathological and laboratory findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease., *Eur J Gastroenterol Hepatol*,32,748-753,2020
- 210) Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Michitaka K, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y., Safety and efficacy of lenvatinib in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a

- multicenter analysis with propensity score matching. *Hepatology*,50,75-83,2020
- 211) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Toyoda H, Nakamuta M, Takaguchi K, Watanabe T, Hiraoka A, Uojima H, Ishikawa T, Iwasa M, Tada T, Nozaki A, Chuma M, Fukunishi S, Asai A, Asano T, Ogawa C, Abe H, Hotta N, Shima T, Iio E, Mikami S, Tachi Y, Fujioka S, Okubo H, Shimada N, Tani J, Hidaka I, Moriya A, Tsuji K, Akahane T, Yamashita N, Okubo T, Arai T, Morita K, Kawata K, Tanaka Y, Okanoue T, Maeda S, Kumada T, Iwakiri K. Real-world clinical application of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment for decompensated cirrhotic patients with genotype 1 and 2: a prospective, multicenter study. *Infect Dis Ther* ,9,851-866,2020
- 212) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T. Real-world experience of 12-week DAA regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* ,35,855-861,2020
- 213) Nouse K, Furubayashi Y, Shiota S, Miyake N, Oonishi A, Wakuta A, Kariyama K, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Shimada N, Ishikawa T, Tachi Y, Tada T, Toyoda H, Kumada T. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* ,32,877-881,2020
- 214) Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Fujishiro M. Serum nutritional markers as prognostic factor for hepatic and extrahepatic carcinogenesis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Cancer*,72,884-891,2020
- 215) Liang LY, Wong VWS, Toyoda H, Tse YK, Yip TCF, Yuen BWY, Tada T, Kumada T, Lee HW, Lui GCY, Chan HLY, Wong GLH. Serum hepatitis B core-related antigen predicts hepatocellular carcinoma in hepatitis B e antigen-negative patients. *J Gastroenterol*,55,899-908,2020
- 216) Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Long-term prognosis of liver disease in patients with eradicated chronic hepatitis C virus: an analysis using a Markov chain model. *Hepatology* Res,50,936-946,2020
- 217) Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Michitaka K, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Nakamura S, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib. *Liver Int*,40,968-976,2020
- 218) Chuma M, Uojima H, Numata K, Hidaka H, Toyoda H, Hiraoka A, Tada T, Hirose S, Atsukawa M, Itokawa N, Arai T, Kako M, Nakazawa T, Wada N, Iwasaki S, Miura Y, Hishiki S, Nishigori S, Morimoto M, Hattori N, Ogushi K, Nozaki A, Fukuda H, Kagawa T, Michitaka K, Kumada T, Maeda S. Early changes in circulating FGF19 and Ang-2 levels as possible predictive biomarkers of clinical response to lenvatinib therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* ,26,E293,2020
- 219) Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Ogawa C, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M. Therapeutic efficacy of ramucirumab after lenvatinib for postprogression treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Rep*,,g0aa042,2020