

Asahina Y, Kitamura T, Mizokami M, Mishiro S. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. J Gen Virol 2006;87:949-954

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

5. 阿部敏紀、相川達也、赤羽賢浩、新井雅裕、朝比奈靖浩、新敷吉成、茶山一彰、原田英治、橋本直明、堀亜希子、市田隆文、池田広記、石川昌久、伊藤敬義、鈴木一幸、高橋和明、山田剛太郎、山本和秀、山中太郎、大和弘明、矢野公士、三代俊治、他 23 名。本邦における E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴：全国集計 254 例に基づく解析。肝臓 2006;47(8):384-391

6. 滝川康裕、八角有紀、渡辺雄輝、佐藤彰宏、遠藤龍人、鈴木一幸。肝炎劇症化時の対応。消化器の臨床 2006;9(3):320-324

7. 阿部弘一、鈴木一幸。C 型肝炎の最近の感染経路の動向。肝臓 2006 ; 47(2):98-104

8. 阿部弘一、鈴木一幸。まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止するために。臨床腫瘍プラクティス 2006;2(4):336-340

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

B型・C型肝炎ウイルス感染病態に関する研究

分担研究者:佐田通夫 久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 教授
同大学 消化器疾患情報講座 教授

研究協力者:長尾由実子 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 助教授

研究協力者:川口 巧 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 助手

研究テーマ ; インスリン抵抗性と HCV 関連肝細胞癌患者予後との関連

研究要旨:C型肝炎硬変患者では高率にインスリン抵抗性を特徴とした耐糖能異常が認められるが、その機序と意義については未だ明らかにされていない。平成16年度、我々は、C型肝炎ウイルス(HCV)感染者におけるインスリン抵抗性発現の機序を分子生物学的手法により検討した。その結果、HCV コア蛋白による insulin receptor substrate (IRS)-1 および IRS-2 の発現低下が、インスリン抵抗性発現の一機序であることを解明した。平成17年度、我々は、疫学的アプローチによりHCV 高感染地区におけるHCV 感染と2型糖尿病の因果関係をケース・コホート研究にて検討した。7年間の追跡調査の結果、一般住民においても、HCV 感染者は非感染者に比べ糖尿病を高率に発症しており、過食や運動不足などの生活要因だけでなく、HCV もインスリン抵抗性発現に関与する因子であることが明らかとなった。今年度、我々は、HCV 関連肝細胞癌患者における、インスリン抵抗性の予後におよぼす影響を検討した。74名の男性を対象とし、平均 57 ヶ月間の経過観察をおこなった結果、インスリン抵抗性を有する群はインスリン抵抗性を有しない群に比べ累積生存率が有意に低下していた($P = 0.036$)。また、多変量解析においてもインスリン抵抗性($p = 0.036$)は独立した予後因子であった。以上より、HCV 関連肝細胞癌患者において、インスリン抵抗性は予後に関与する重要な因子であることが示唆された。

A. 研究目的

C型慢性肝炎患者ではインスリン抵抗性を特徴とした耐糖能異常を高率に認める。これまでに、我々は、C型慢性肝炎患者のインスリン抵抗性発現においてC型肝炎ウイルスが関与していることを明らかにしてきた。その一機序として、HCV が誘導する Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)による insulin receptor substrate

(IRS)-1 および IRS-2 のユビキチン・プロテアソームシステムを介する分解の結果、肝細胞内でのインスリンシグナル伝達の減弱が考えられた(図1)。また、疫学的なアプローチにより、C型肝炎ウイルスのインスリン抵抗性発現に関する検討をおこなったところ、C型肝炎ウイルス感染者は非感染者に比べ約3倍糖尿病を発症しやすいことが明らかとなった。さらに、HCV core 抗原にて

層別化をおこなったところ、HCV core 抗原が high titer を示す住民は anti-HCV 陰性者に比べ糖尿病を高率に発症することが明らかとなった(表1)。

図1

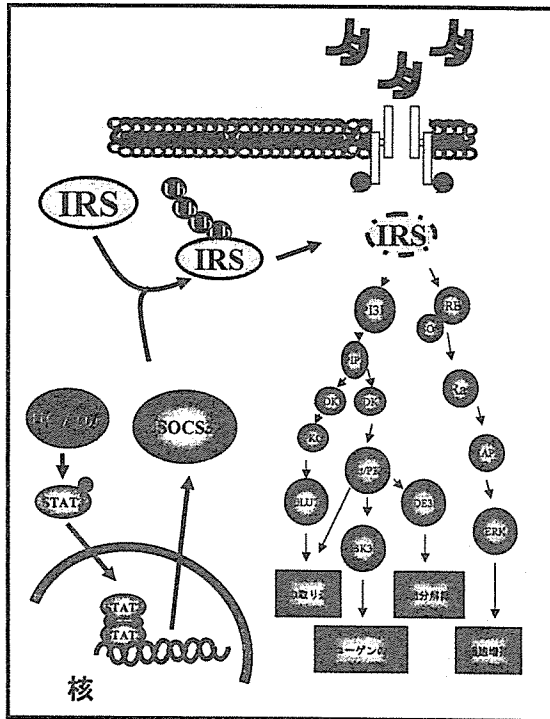


表1

anti-HCV	コア抗原量	Total n	糖尿病発症者	P value	Relative Risk	95% C.I.
Negative		42	2		1	
Positive		29	5	0.08	3.62	0.93 - 20.89
Positive	Low	14	1	0.73	1.50	7.66 - 18.11
Positive	High	15	4	0.02	5.60	1.41 - 37.42

このように、従来の検討から、HCV がインスリン抵抗性の発現に関与することは明らかとなったが、インスリン抵抗性の肝細胞癌患者における意義については未だ明らかにはされていない。本年度、我々は、HCV 関連肝細胞癌患者を対象に、インスリン抵抗性の予後におよぼす影響について検討した。

B. 対象と研究方法

1994年1月より2000年12月までの期間に久留米大学付属病院に入院した HCV 関連肝

細胞癌患者で、ミラノクライテリア(3cm3 個以内もしくは 5cm 単発で遠隔転移がない)を満たし、局所療法(外科的切除術、経皮的エタノール注入療法、経皮的ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術)にて加療された74名の男性を対象とした。

インスリン抵抗性は空腹時インスリン値 (IRI) もしくは、homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) にて評価し、IRI $\geq 15 \mu\text{U/ml}$ もしくは HOMA-IR ≥ 3 をインスリン抵抗性あり、IRI $< 15 \mu\text{U/ml}$ もしくは HOMA-IR < 3 をインスリン抵抗性なしと分類した。

肝細胞癌の治療後は、毎月の血液生化学検査・腹部超音波検査に加え、3ヶ月—6ヶ月に1度の腹部CT検査もしくは腹部MRI検査にて経過観察を行い、HCV 関連肝細胞癌患者を対象に、インスリン抵抗性の予後におよぼす影響について検討した。

C. 研究結果

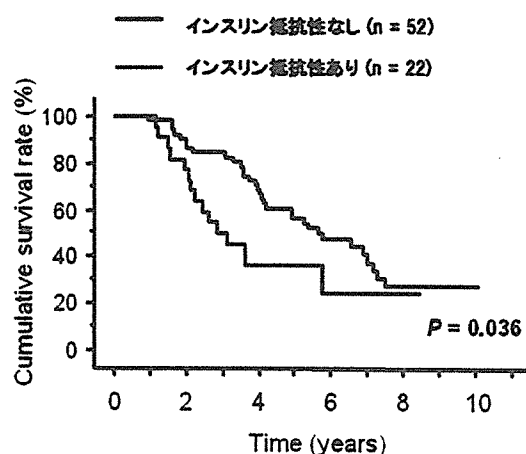
経過観察期間は平均 57 ヶ月(12-128 ヶ月)であった。インスリン抵抗性あり群ではインスリン抵抗性ない群に比べ BMI が有意に高値であったが、両群間において年齢、飲酒量、肝予備能、腫瘍因子に有意差は認めなかった(表2)。

表2

	インスリン抵抗性		P value
	あり(n = 22)	なし(n = 52)	
Age (yrs)	65.6 \pm 6.9	66.7 \pm 6.8	0.586
BMI	23.4 \pm 2.2	21.7 \pm 2.4	0.009
Alcohol drinking (+/-)	9/13	18/34	0.809
Child-Pugh grade (A/B/C)	15/6/1	44/8/0	0.133
AST (IU/l)	82.0 \pm 32.5	77.0 \pm 36.8	0.303
Bilirubin (mg/dl)	1.1 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	0.053
Albumin (g/dl)	3.5 \pm 0.4	3.7 \pm 0.4	0.079
AFP (ng/ml)	337.4 \pm 1321.0	183.9 \pm 554.2	0.404
Tumor stage (1/2) ^b	12/10	33/19	0.647
Maximal tumor size (mm)	21.1 \pm 8.6	21.0 \pm 10.3	0.776

インスリン抵抗性なし群における累積生存率は1年98.0%、3年84.3%、5年56.5%であった。一方、インスリン抵抗性あり群における累積生存率は1年100%、3年50.0%、5年36.4%であり、インスリン抵抗性あり群の方がインスリン抵抗性なし群に比べ有意に予後が不良であった(図2)。

図2



多変量解析にて予後に関与する因子を検討したところ、Child-Pugh class (HR: 4.26, 95% CI: 1.95-9.34, $P = 0.0003$) とインスリン抵抗性 (HR: 2.30, 95% CI: 1.05-5.03, $P = 0.036$)が独立した予後因子であった(表3)。

表3

Multivariate analysis			
Variable	HR	95% CI	P
Child Pugh class	4.26	1.95-9.34	0.0003
インスリン抵抗性	2.30	1.05-5.03	0.036

D. 考察並びに結論

HCV 関連肝細胞癌患者を対象に、インスリン抵抗性の予後におよぼす影響について検討した結果、インスリン抵抗性はChild-Pugh Classに次ぐ独立した予後因子であることが明らかとなっ

た。死因は全例、肝細胞癌であり、心血管系病変による死亡者は認めなかった。インスリンは糖質代謝に関わるだけでなく、細胞増殖にも関わるホルモンである。すなわち、インスリン抵抗性により引き起こされた高インスリン血症が予後に関与したと考えられる。斎藤らは、肝細胞癌患者に対し、ソマトスタチンアナログを用いインスリン分泌を低下させることで肝細胞癌の増殖スピードが低下することを報告している(Saito K et al. Gut 2002)。また、インスリンシグナルに対し抑制的に働く phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN)の遺伝子変異が肝細胞癌に認められる事(Oncogene 1999)が報告されておりこれらの研究結果は我々の仮説を支持するものと考えられる。

本研究結果より、男性の肝細胞癌患者におけるインスリン抵抗性の一意義が明らかとなった。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV Improves Insulin Resistance, Beta-Cell Function, and Hepatic Expression of Insulin Receptor Substrate 1 and 2. Am J Gastroenterol. 2007 in press.
- 2) Seki R, Okamura T, Ide T, Kage M, Sata M, Uyesaka N, Maruyama T. Impaired Filterability of Erythrocytes from Patients with Chronic Hepatitis C and Effects of

- Eicosapentaenoic Acid on the Filterability. *J Physiol Sci.* 2007 in press.
- 3) Ohtsubo K, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Yoshimoto K, Ogata H, Nagamatsu H, Ando E, Shimamatsu K, Okamura T, Sata M. Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Acta Haematol.* 2006;116(4):266-71.
 - 4) Kawaguchi T, Taniguchi E, Ito M, Akiyoshi J, Itano S, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Oriishi T, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Appearance-specific satiety increases appetite and quality of life in patients with metastatic liver tumor: a case report. *Kurume Med J.* 2006;53(1-2):41-6.
 - 5) Taniguchi E, Kawaguchi T, Shimada M, Kuwahara R, Nagao Y, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Ito M, Oriishi T, Kumashiro R, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Branched-chain amino acid supplementation complements conventional treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci.* 2006 ;51:1057-60.
 - 6) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected persons: a 12-year prospective study. *Int J Mol Med.* 2006 ;17:827-32.
 - 7) Selvendiran K, Koga H, Ueno T, Yoshida T, Maeyama M, Torimura T, Yano H, Kojiro M, Sata M. Luteolin promotes degradation in signal transducer and activator of transcription 3 in human hepatoma cells: an implication for the antitumor potential of flavonoids. *Cancer Res.* 2006;66:4826-34.
 - 8) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, Sata M. A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP. *Dig Dis Sci.* 2006;51:808-12.
 - 9) Taniguchi E, Kin M, Torimura T, Nakamura T, Kumemura H, Hanada S, Hisamoto T, Yoshida T, Kawaguchi T, Baba S, Maeyama M, Koga H, Harada M, Kumashiro R, Ueno T, Mizuno S, Ikeda H, Imaizumi T, Murohara T, Sata M. Endothelial progenitor cell transplantation improves the survival following liver injury in mice. *Gastroenterology.* 2006;130:521-31.
 - 10) Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, Takada A, Fukushima N, Sumie S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Inoue K, Torimura T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M. Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: results of specialized department of liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:942-8.
2. 学会発表
- 1) Kawaguchi T, Taniguchi E, Ito M, Oriishi T, Sata M. Body cell mass, a useful new marker assessing nutritional status and severity of disease in patients with liver cirrhosis

Digestive Disease Week-2006(The American Association for the Study of Liver Diseases)(2006.5.20-25 Los Angeles USA)

- 2) 川口 巧、住江修治、佐田通夫. C型肝炎ウイルス(HCV)感染をともなう耐糖能異常の機序と意義 第 14 回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan) (2006.10.11-14 札幌)
- 3) 谷口英太郎、川口 巧、伊藤 実、居石哲治、佐田通夫. 体組成計を用いた肝硬変患者の栄養評価 第 14 回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan) (2006.10.11-14 札幌)
- 4) 伊藤 実、居石哲治、川口 巧、谷口英太郎、上野隆登、豊永 純、佐田通夫. 糖代謝調節消化管ホルモン(GLP-1)のC型慢性肝炎における変化 第14回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan) (2006.10.11-14 札幌)
- 5) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected people; a 12-year prospective study. 11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on Molecular Medicine (2006.10.12-14, Crete, Greece)
- 6) 吉田清美、井樋涼子、川口 巧、鳥居まり、安達裕子、管真理子、吉山愛美、谷口英太郎、伊藤 実、居石哲治、大塚百香、三原夕希、岩崎昌子、田中粹子、佐田通夫、高倉真知子. 検査前補食による肝硬変患者の絶食ストレスの軽減効果 第22回 日本静脈経腸栄養学会 (2007.02.08-09 愛媛県松山市)
- 7) 鳥居まり、井樋涼子、谷口英太郎、吉田清

美、安達裕子、管真理子、吉山愛美、川口巧、伊藤 実、居石哲治、大塚百香、三原夕希、岩崎昌子、田中粹子、佐田通夫、高倉真知子. 肝疾患患者の主観的包括的評価の実態 第22回 日本静脈経腸栄養学会 (2007.02.08-09 愛媛県松山市)

- 8) 三原夕希、大塚百香、岩崎昌子、川邊留里、川口 巧、谷口英太郎、伊藤 実、居石哲治、井樋涼子、吉田清美、鳥居まり、安達裕子、管真理子、高倉真知子、田中粹子、佐田通夫. 体組成計を用いた食道静脈瘤治療に伴う体重変化の検討-より良い栄養パスを目指して- 第22回 日本静脈経腸栄養学会 (2007.02.08-09 愛媛県松山市)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

2006年度の論文発表リスト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M.	Clearance of HCV Improves Insulin Resistance, Beta-Cell Function, and Hepatic Expression of Insulin Receptor Substrate 1 and 2.	Am J Gastroenterol			2007 in press
Seki R, Okamura T, Ide T, Kage M, Sata M, Uyesaka N, Maruyama T.	Impaired Filterability of Erythrocytes from Patients with Chronic Hepatitis C and Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Filterability.	J Physiol Sci			2007 in press
Ohtsubo K, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Yoshimoto K, Ogata H, Nagamatsu H, Ando E, Shimamatsu K, Okamura T, Sata M.	Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis.	Acta Haematol	Vol. 116, No.4	266-71	2006
Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Akiyoshi J, Itano S, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Oriishi T, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M.	Appearance-specific satiety increases appetite and quality of life in patients with metastatic liver tumor: a case report.	Kurume Med J	Vol.53, No.1-2	41-6	2006
Taniguchi E, Kawaguchi T, Shimada M, Kuwahara R, Nagao Y, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Itou M, Oriishi T, Kumashiro R, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M	Branched-chain amino acid supplementation complements conventional treatment for spontaneous bacterial peritonitis.	Dig Dis Sci	Vol.51, No.6	1057-60	2006
Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M	Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected persons: a 12-year prospective study.	Int J Mol Med	Vol.17, No.5	827-32	2006
Selvendiran K, Koga H, Ueno T, Yoshida T, Maeyama M, Torimura T, Yano H, Kojiro M, Sata M.	Luteolin promotes degradation in signal transducer and activator of transcription 3 in human hepatoma cells: an implication for the antitumor potential of flavonoids.	Cancer Res	Vol.66, No.9	4826-34	2006

Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, Sata M.	A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP.	Dig Dis Sci	Vol. 51, No.4	808-12	2006
Taniguchi E, Kin M, Torimura T, Nakamura T, Kumemura H, Hanada S, Hisamoto T, Yoshida T, Kawaguchi T, Baba S, Maeyama M, Koga H, Harada M, Kumashiro R, Ueno T, Mizuno S, Ikeda H, Imaizumi T, Murohara T, Sata M.	Endothelial progenitor cell transplantation improves the survival following liver injury in mice.	Gastroenterology	Vol.130, No.2	521-31	2006
Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, Takada A, Fukushima N, Sumie S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Inoue K, Torimura T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M.	Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: results of specialized department of liver disease.	J Clin Gastroenterol	Vol.40, No.10	942-8	2006

HBV コア関連抗原による B 型慢性肝炎に対する Lamivudine 治療中止および耐性株出現後のウイルス動態解析

分担研究者 田中榮司 信州大学 消化器科内科助教授

研究要旨: ラミブジンなどの経口抗ウイルス薬による B 型慢性肝炎の治療は一般的となった。しかし、ウイルス排除は難しく、治療中止や耐性株の出現に伴う伴う肝炎が再燃が問題となっている。通常、HBV DNA 量が先上昇し、その後ある期間において肝炎が再燃する。しかし、この期間は症例により大きな差があるため、再治療開始の最も適切なタイミングを知ることは容易ではない。今回、ラミブジン投与中止または耐性株出現後の肝炎再燃時期予測における HBV コア関連抗原(HBVcrAg)の有用性を HBV DNA 量と比較検討した。再発肝炎の約 80%は HBVcrAg 量の上昇期と一致しており、これ以前に肝炎再燃は見られなかった。HBV DNA 量は常に HBVcrAg 量と同時か先に再上昇していた。HBVcrAg 量の再上昇以前に肝炎の再燃はなく、治療中止や耐性株出現後、HBVcrAg 量の変化がない場合は再治療の開始を待つことができると考えられた。

共同研究者

清澤研道 信州大学 消化器内科 教授
松本晶博 信州大学 消化器内科 嘱託講師

A. 研究目的

ラミブジン投与中止または耐性株出現による肝炎の再燃は B 型肝炎抗ウイルス療法の大いなる問題点である。肝炎の再燃時期は HBV DNA 量の再上昇時期と一致しないことが多く、再燃時期を正確に予測することは難しい。今回、HBV DNA 量に加え HBV コア関連抗原(HBVcrAg)量を測定し、肝炎再燃時期の予測における HBVcrAg 測定系の有用性を検討した。

B. 研究方法

当科および関連施設にて 2000 年から 2004 年までの間に LMV 治療 (100mg/日) を開始し、1 年以上経過観察をした B 型肝炎患者中、治療中断または耐性株が出現した 18 例 (男性 15 例, 女性 3 例, 平均年齢 51 歳) を対象とした。内訳は、治療中止が 11 例 (のべ中止回数 15 回)、耐性株出現が 7 例である。治療開始より定期的に肝機能検査、HBV DNA 量および HBVcrAg 量を測定した。治療中止後 ALT の再上昇の見られた例にはラミブジンの再投与を、耐性株出現後 ALT の再上昇の見られた例にはアデホビル 10mg/日の併用療法を行った。治療中止または耐性株出現後の HBV DNA 量と HBVcrAg 量の変化をパターン分類し、ALT 再上昇との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは本学における倫理委員会の承認を得ている。臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した (新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

ラミブジン投与中止または耐性株出現後の HBV DNA および HBVcrAg の変化は次の相に分けることができる。すなわち、①中止または耐性株出現後 HBV DNA も HBVcrAg も動かない潜伏期、②HBV DNA のみが増加する HBV DNA 上昇相、③HBV DNA と HBVcrAg が平行に進む平衡相、④HBV DNA と HBVcrAg が同時に増加する HBVcrAg 上昇相である。(図)

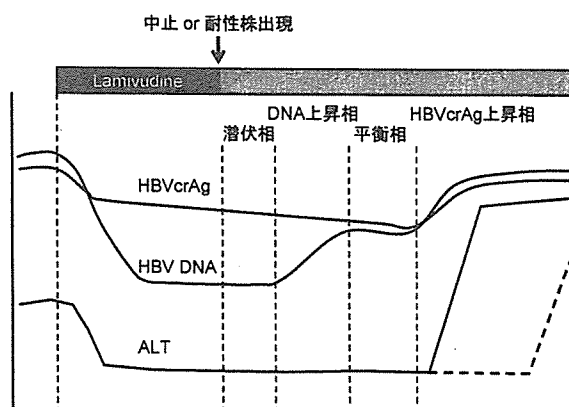


図: Lamivudine中止または耐性株出現によるALT再上昇とウイルスマーカー

総計 22 回の中止および耐性株出現のうち 4 回は DNA が上昇してすぐにアデホビルが投与されており、今回の解析からは除外した。③の平衡相は 3/18 (16.7%)に見られた。ALT 上昇のパターンと組み合わせると、1 群: ALT 再上昇が④の HBVcrAg 上昇相に一致する群 (14 回, 78%、HBV DNA 上昇から ALT 上昇までの平均観察期間 3.3 ヶ月)、2 群: ALT 再上昇が④の HBVcrAg 上昇相に遅れて出現する群 (2 回, 11%、HBV DNA 上昇から ALT 上昇までの平均観察期間

間 22.5 ヶ月)、3 群: ALT 上昇が見られない群 (2 回、11%) に分類できた。④の HBVcrAg 上昇期以前に ALT が再上昇した例は見られなかった。

D. 考察

今回、ラミブジン中止または耐性株出現後の HBV DNA と HBVcrAg の変化を①潜伏相、②HBV DNA 上昇相、③平衡相、④HBVcrAg 上昇相の四相に分類することが可能であった。ALT の再上昇は④の最初の HBVcrAg 上昇に同期する例が約 80% と最も多く、約 10% は HBVcrAg 上昇相より遅れて ALT が上昇した。残りの 10% は経過観察期間中 ALT の再上昇は見られなかった。今回の成績では、HBVcrAg 量の再上昇以前に肝炎の再燃はなく、治療中止や耐性株出現後、HBVcrAg 量の変化がない場合は再治療の開始を待つことができると考えられた。HBVcrAg 量は、HBV DNA 量とは異なり、肝内の cccDNA 量を反映している可能性が示唆されており、これが肝炎再燃時の予測に有用である理由の一つと考えられた。また、HBV DNA 量の測定に加え HBVcrAg 量を測定することは B 型肝炎の病態把握に有用であることが示唆された。

E. 結論

B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療の中断および耐性株出現後の肝炎再燃時期の予測に HBVcrAg 量の測定は有用であった。また、HBVcrAg 量の再上昇以前に肝炎の再燃はなく、HBVcrAg 量の変化がない場合は再治療の開始を待つことができると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 松本晶博、田中榮司、清澤研道: HBV DNA 量、HBV DNA+RNA 量、HBV コア関連抗原量による Lamivudin 耐性株出現予測。第 42 回日本肝臓学会総会 (京都)。

2) 松本晶博、田中榮司、清澤研道: HBV コア関連抗原による B 型慢性肝炎に対する Lamivudine 治療中止および耐性株出現後のウイルス動態解析。第 10 回日本肝臓学会大会 (札幌)。

2. 論文発表

1) Rokuhara A, Matsumoto A, Tanaka E, Umemura T, Yoshizawa K, Kimura T, Maki N, Kiyosawa K. Hepatitis B virus RNA is measurable in serum and can be a new marker for monitoring lamivudine therapy. *J Gastroenterol.* 2006, 41:785-90

2) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanou T, Minami M,

Chayama K, Imamura M, Yatsushashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K, HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Intern* 2006; 26: 90-96

3) Misawa N, Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Yoshizawa K, Umemura T, Maki N, Kimura T, Kiyosawa K. Patients With and Without Loss of Hepatitis B Virus DNA After Hepatitis B e Antigen Seroconversion Have Different Virological Characteristics. *J Med Virol* 2006, 78: 68-73

4) Matsumoto A, Tanaka E, Tanaka Y, Mizokami M, Minami M, Okanou T, Yatsushashi H, Nagaoka S, Nakaoka S, Maki N, Kiyosawa K. Low serum level of hepatitis B virus core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res* (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

B型及びC型肝炎ウイルスの新たな感染予防法の確立のための
感染病態解明に関する研究

ラミブジン耐性B型慢性肝炎に対するアデホビル治療のIVR規定因子について

分担研究者：加藤道夫 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

研究要旨：ラミブジン耐性のB型慢性肝疾患に対しアデホビルを導入した24例を対象に臨床的検討を行った。すなわち併用療法開始6ヶ月後にHBV-DNAが4 Log copies/mL未満に低下することを早期反応（initial virological response、IVR）と定義し、IVRを規定する因子を検討した。その結果、IVR群（11例）は非IVR群（13例）に比し、有意にHBV-DNA量が低値で（ $p < 0.05$ ）、AST/ALT値が高値であった（ $p < 0.01$ ）。アデホビルで耐性をおこすと報告されているアミノ酸変異はIVRを規定していなかった。多くの症例で、早期反応はその後の長期経過観察での反応と相関していた。

A. 研究目的

2006年に本邦でも抗HBV剤であるエンテカビルが保険認可された。核酸誘導体naïve例に対してエンテカビルは有効性、耐性化率の点でラミブジンより優れている。しかし、ラミブジン耐性例に対しては、エンテカビルは耐性化しやすく、ラミブジンとアデホビルの併用療法が推奨されている。しかし併用療法に関しては、不明な点が多い。今回、併用療法のIVRを規定する因子、長期投与の成績などの臨床的検討を行った。

B. 研究方法

対象はB型慢性肝疾患24例で、男性21例、女性3例、慢性肝炎が20例、肝硬変が4例であった。1例は

肝細胞癌を合併していた。年齢は 49.0 ± 12.3 歳、HBe抗原陽性20例、陰性4例で、平均HBV-DNAは7.4-7.5 Log copies/mL、平均観察期間は24.1ヶ月（8-44ヶ月）であった。併用療法のウイルス学および生化学的反応は治療開始前、2ヶ月後、4ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、24ヶ月後のHBV-DNA量、ALT値で検討した。IVRはFungらの定義にしたがった。すなわち、アデホビル導入6ヶ月後にHBV-DNAが4 Log copies/mL未満に低下することとした。INNO-Lipa version 2でアデホビル耐性変異を測定し、IVRへの関与を検討した。

C. 研究結果

1) HBe抗原陽性者・陰性者の患者背景について

HBe抗原陽性20例、陰性4例の背景因子を検討したところ、男女比は19:1 vs. 2:2; 年齢は 47.6 ± 12.2 vs. 56.5 ± 11.4 ; 慢性肝炎:肝硬変比率は17:3 vs. 3:1で、1例の肝細胞癌の合併は肝硬変患者であった。HBV-DNAの中央値

(Log copies / mL) は7.5 (6.3-7.6 超) vs. 6.1 (5.5-7.1) とHBe抗原陽性群が高値の傾向を示した。プレコア領域の野生株の割合は、HBe抗原陽性群が100% 14例、90% 2例、80% 1例、10% 1例、0% 2例; HBe抗原陰性群が50% 1例、0% 3例で、HBe抗原陽性群は野生株がmajor population、HBe抗原陰性群は変異株がmajor populationであった。またコアプロモーター領域の野生:混合:変異の比率は、HBe抗原陽性群が4:3:13、HBe抗原陰性群が0:0:4で、HBe抗原陽性群に比し陰性群が変異株の比率が高値であった。投与前のAST/ALT値 (IU/L) は、HBe抗原陽性群が $89.0 \pm 59.9 / 167.0 \pm 145.7$ 、陰性群が $137.0 \pm 66.6 / 191.3 \pm 124.1$ であった。HBV genotypeは全例 genotype Cであった。

2) IVR規定因子について

11例がIVRを呈した。長期経過観察をしたところ、IVRの11症例はその後もHBV-DNAが4 Log copies/mL未満で推移した。非IVRの13例中、長期経過中にHBV-DNAが4 Log copies/mL未満に低下したのは1例のみで、初期反応 (=併

用開始6ヶ月までのウイルス量の変動) がその後のウイルス量の推移を決めているケースが多かった。

IVR群 (11例) と非IVR群 (13例) を比較すると、男女比9:2 vs. 12:1、年齢 46.5 ± 13.9 vs. 51.2 ± 10.8 、慢性肝炎/肝硬変比 9:2 vs. 11:2であった。HBe抗原陽性率は64% vs. 100%で、HBe抗原陰性例はすべてIVRを呈した。HBV-DNAがアンプリコア定量法の測定上限である7.6 Log copies/mLを超える症例の割合は、9% vs. 54%で有意に非IVR群が高ウイルス量であった ($p < 0.05$)。一方、併用療法前のAST値は 139.0 ± 60.2 vs. 61.4 ± 37.6 、ALT値は 263.5 ± 149.2 vs. 92.7 ± 67.7 と有意にIVR群が高値であった ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。経過中、アデホビル耐性変異の2ヶ所は全例が野生型で、IVRを規定する因子ではなかった。

D. 考察

1986年の母子感染阻止事業の開始以来、本邦でのHBVキャリアは激減しているが、20歳台以上にはいまだに1%弱のHBVキャリアがおり、慢性肝炎から肝硬変への進展阻止および肝細胞癌の発症予防が課題である。従来、インターフェロン治療によって肝炎の鎮静化がはかられてきたが、その有効率には限界があった。その後、抗HBV剤として核酸誘導体が用いられるようになった。最初に用いられたのが、ラミブジンで90%以上の症例でHBV-DNAの低下およびALT値の正常化が得られ

た。しかし長期投与によってYMDD変異による耐性化が生じ、breakthrough hepatitisがおこることがわかるようになった。本邦ではラミブジン耐性例に対してのみアデホビルが保険認可された。最近、極めて稀に両剤併用下での耐性化が報告されたが、一般的にはラミブジン耐性アミノ酸変異とアデホビル耐性アミノ酸変異はoverlapせず、併用療法の有効性が示されている。一方、エンテカビルも強力な抗HBV活性を有する核酸誘導体として上市されたが、naïve例に対する効果に比べ、ラミブジン耐性例に対しては効果および耐性化の点で十分な成績が得られていない。そのため、ラミブジン耐性化症例に対しては、アデホビルの併用が推奨されるようになった。しかし、その反応性・長期投与の特徴に関しては明らかでない点が多い。特にHBVは世界各国の地域に特徴的なgenotypeが存在し、genotype毎にその臨床的特徴が異なることが報告されている。当科の症例は全例日本に最も多いgenotype Cであり、今回の検討はgenotype Cにおける特徴を論じることとなった。

結果は、併用療法前のウイルス量が低値で、AST/ALTが高値な症例ほどIVRで示される早期のウイルス低下が期待できるというものであった。この結果はC型肝炎におけるインターフェロン治療予測と同様である。この共通の規定因子は以下のごとく説明できる。まずウイルス量であるが、治療前

のウイルス量が低いほど6ヶ月後のウイルス量も低いというのは自然の結果である。またウイルス量が多いということは、宿主の免疫がウイルス排除に働いていないという傍証であり、これら両面からも低ウイルス量症例の方が抗ウイルス療法の効果が高いと考えられる。次に、AST/ALTが高値であるという点だが、宿主の免疫が活性化されウイルス感染肝細胞が傷害されていることを示している。したがって、AST/ALT上昇は宿主がウイルス量を減少される方向に働いている事を意味しており、この状況で抗ウイルス剤を導入すれば高い効果が期待できるものと考えられる。さらにIVRか、非IVRかは、その後の長期投与におけるウイルス量と関連し、長期効果の予測因子としても重要であることが示された。

以上をふまえて、今後さらに長期間にわたって経過観察し、長期投与時における特徴を明らかにする必要性がある。特に、抗ウイルス剤における耐性化は重要な問題である。2年間の観察では両剤の耐性化は極めて稀と思われるが、（今後、強力な抗HBV剤が新たに登場しない限り）多くの症例が5年以上投与されると考えられ、長期投与の特徴を追跡するべきと考える。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Fujiwara K, Sugauchi F,

Kato T, Tokita H, Izumi N, Kato M, Yuen MF, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Mizokami M: T1653 mutation in the box alpha increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection. Clin Infect Dis. 2006;42:1-7.

2) Izumi N, Hiramatsu N, Itose I, Inoue T, Sasagawa A, Egawa S, Nishida T, Kakiuchi Y, Toyama T, Nakanishi F, Ohkawa K, Mochizuki K, Kanto T, Tsujii M, Takehara T, Tsuji S, Kato M, Kasahara A, Hayashi N: Juvenile hepatocellular carcinoma with congestive liver cirrhosis. J Gastroenterol. 2006;40:204-208.

3) 熊田博光、豊田成司、後藤賢一郎、井廻道夫、藤原研司、横須賀 收、佐藤信紘、安田清美、泉 並木、市田隆文、本多政夫、小島紘一、吉岡健太郎、富田栄一、熊田 卓、加藤道夫、吉原治正、下村宏之、山田剛太郎、向坂彰太郎、谷川久一: Genotype1 かつ低ウイルス量、あるいは genotype2 の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較-. 肝胆膵. 2006;52:645-663.

4) Okuyama N, Ide Y, Nakano M, Nakagawa T, Yamanaka K, Moriwaki K, Murata K, Ohigashi H, Yokoyama S,

Eguchi H, Ishikawa O, Ito T, Kato M, Kasahara A, Kawano S, Gu J, Taniguchi N and Miyoshi E : Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer : A detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation. Int. J. Cancer. 2006;118:2803-2808.

5) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, Kurashige N, Koga K, Toyama T, Yasumaru M, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, Ishibashi K, Hayashi N : Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy?. Hepatol Res. 2006;35:185-189.

6) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, Tsuda N, Yakushijin T, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Kubota S, Hijioka T, Ishibashi K, Oshita M, Hagiwara H, Haruna Y, Mita E, Tamura S, and Hayashi N : Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.

J Gastroenterol. 2006;41:862-872.

7) Yuki N, Hijikata Y, Kato M, Kawahara K, Wakasa K: Squamous cell carcinoma as a rare entity of primary liver tumor with grave prognosis. Hepatol Res. 2006;36:322-327.

8) 伊与田賢也、泉 裕子、加藤道夫: Peg-IFN+リバビリン併用療法における超早期治療効果予測. 消化器科. 2006;43:471-477.

9) 三田英治、加藤道夫: 薬剤師の慢性肝炎患者さんへの対応 B型肝炎ウイルスに感染していることが判明したのに、様子をみると言われました、薬を使って早く治したいのですが・・・ 薬局. 2006;57:3258-3262.

2. 学会発表

1) 結城暢一、長岡貴幸、加藤道夫. B型慢性肝炎ラミブジン治療におけるインターフェロン併用効果-治療前HBV 増殖レベルによる層別解析. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

2) 結城暢一、松本真治、田所健一、加藤道夫、山口敏和. C型慢性肝炎肝組織におけるマイナス鎖 HCVRNA 定量の意義. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

3) 大川和良、竹原徹郎、加藤道夫、金澤禎行、巽 智秀、法水 淳、阪森亮太郎、山口真二郎、植村彰夫、甲賀啓介、平松直樹、考藤達哉、笠原彰紀、林 紀夫. ラミブジン耐性変異 B型肝炎ウイルスの全塩基配列の検討-耐性変異パターンに影響を及ぼすウイルス領域の同定. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

4) 小瀬嗣子、平松直樹、倉繁奈緒、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、脇岡泰三、片山和宏、吉原治正、加藤道夫、考藤達哉、竹原徹郎、笠原彰紀、田村信司、林 紀夫. Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における Ribavirin 早期減量基準の有用性について-prospective study-. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

B型肝炎ウイルス感染後の慢性化に関与する因子の解析

分担研究者 荒瀬康司 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 肝臓センター 医長

研究要旨: B型急性肝炎の慢性化の頻度およびその背景につき検討した。対象 137 例のうち慢性化は 17 例(12%)、非慢性化は 120 例であった。慢性化に寄与する要因につき多変量的に検討すると、①免疫抑制剤(ステロイド剤、抗腫瘍剤)使用例(Risk 比 9.4、 $P=0.006$)、②HBV genotype A、F および H の症例(Risk 比 6.3、 $P=0.014$)、③ALT 最高値 1000IU/L 未満の症例(Risk 比 5.0、 $P=0.020$)で慢性化が高率にみられた。HBV の pregenomic RNA(ϵ)の安定性について熱力学の第 II 法則 $K=\exp(-\Delta G/RT)$, R =gas constant, 1.987, T =absolute temperature= $273+37$ にて ϵ 形成の平衡定数を算出すると genotype A、F では 6.11×10^{21} で、genotype B および C では 3.99×10^{19} であった。熱力学的には genotype A、F の方が B、C に比し 100 倍 ϵ 領域が安定と算出された。

共同研究者

熊田博光 虎の門病院 副院長
小林万利子 虎の門病院 肝臓研究室

Nearest neighbor base-pair model(最近接塩基対モデル)、Jacobson-Stockmayer method にて ϵ 形成に必要な Gibbs の free energy を算出し、次いで熱力学の第 II 法則より、安定化係数を比較した。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)はそのウイルスの遺伝子構造によって A~H までの genotype に分けられる。本邦では従来、genotype B 及び C が主体であったが、近年、genotype A が都市部を中心に漸増してきており、さらに genotype F、H 等もみられている。そこで今回、B 型急性肝炎の慢性化の頻度およびその背景につき検討した。

B. 研究方法

(検討 1) 慢性化の頻度・要因の検討: 対象は過去 30 年間に HBS 抗原陽性の急性肝炎と診断された 137 例とした。慢性化を急性肝炎発症 6 か月後の HBs 抗原および HBe 抗原陽性例と定義し、これらの 137 例での慢性化の頻度およびその臨床背景につき検討した。内訳は性では男性 109 例(80%)、年齢中央値 30 歳(範囲 12-74 歳)、最高 AST1200(58-5230)IU/L、最高 ALT1768(62-5756) IU/L、最高総ビリルビン値 8.7 (0.5-40.4)mg/dl、HBs 抗原力価 (RPHA) 1024 (32->8192)、最高 HBV-DNA (TMA) 7.1(<3.7->8.7) LEG/ml、最高 anti-IgMHBc 7.2 (3.2-9.6)、初診時 HBe 抗原陽性 103 例(75%)、genotype では A42 例、B19 例、C67 例、E 1 例、F 2 例、H1 例であった。

統計学的検討では $P<0.05$ を有意差有りとした。慢性化をきたす因子の検討には Logistic regression analysis による多変量解析を用いた。慢性化をきたした因子の検討には宿主側背景(性、年齢、トランスフェリン総ビリルビン値等の血液生化学的検査値、免疫抑制剤使用の有無)、ウイルス側背景(genotype、HBs 抗原力価、HBV DNA 量、IgM HBC 力価)等を用いた。なお、免疫抑制剤使用例とは、ステロイドあるいは抗腫瘍剤使用例とした。

(検討 2) HBV の Encapsidation signal (ϵ)領域の安定性の検討: HBV-DNA の複製に重要と考えられる ϵ 領域の安定性に関しては、各種 genotype 毎に Direct sequence 法にてその二次元構造を解析し、

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した。

C. 研究結果

(検討 1) 慢性化の頻度: 症例 137 例のうち慢性化例は 17 例(12%)、非慢性化例は 120 例であった。慢性化をきたす要因としては ①免疫抑制剤(ステロイド剤、抗腫瘍剤)使用例(Risk 比 9.4、 $P=0.006$)、②HBV genotype A、F および H の症例(Risk 比 6.3、 $P=0.014$)、③ALT 最高値 1000IU/L 未満の症例(Risk 比 5.0、 $P=0.020$)で慢性化が高率にみられた。免疫抑制剤使用の有無と各種 genotype の組み合わせからの慢性化率は、免疫抑制剤未使用例では、A:19.4%(7/36)、B:0%(0/16)、C:0%(0/48)、E:0%(1/1)、F:50%(1/2)、H:100%(1/1)であった。一方、免疫抑制剤使用例では、A:50%(3/6)、B:33.3%(1/3)、C:36.4%(4/11)であった。2) ϵ 領域の熱力学的安定性: ウイルスの DNA 複製に重要と考えられる ϵ 領域の塩基変異をみると genotype A20 例、F2 例および H1 例ではとも 1858 番目が C であり、一方 genotype B 8 例、C 1 3 例は全例 1858 番目が U であった。 ϵ 領域の Gibbs の free energy($-\Delta G$)を算出すると genotype A では中央値が -30.9Kcal/mol で genotype B および C では中央値 -27.8Kcal/mol であった。熱力学の第 II 法則 $K=\exp(-\Delta G/RT)$, R =gas constant, 1.987, T =absolute temperature= $273+37$ にて ϵ 形成の平衡定数を算出すると genotype A、F では 6.11×10^{21} で、genotype B および C では 3.99×10^{19} であった。熱力学的には genotype A の方が B、C に比し 100 倍 ϵ 領域が安定と算出された。次に HBV-DNA の中央値の変化についてみると、genotype A、F、H では初診時 7.4LEG/ml が 2 週後 5.5 であり、genotype B、C では初診時 6.8LEG/ml が 2 週後 4.0

であった。

D. 考察

今回の検討では、genotype A、FおよびH例に加え、免疫抑制剤使用例、トランスアミナーゼの最高値が低値例では、B型急性肝炎の慢性化をきたし易いと考えられる。従って、このような例では早期より抗ウイルス療法を考慮する必要があるかの検討が必要と考えられた。

E. 結論

B型急性肝炎では genotype A、F、H例、免疫抑制剤使用例、トランスアミナーゼ低値例では慢性化し易い傾向がみられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

Kobayashi M, Kumada H, Arase Y, et al. Virological outcomes of patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotype B and C. J Med Virol:78; 60-67, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
荒瀬康司	実践肝疾患ケア	池田健次 若本恵子	JJNスペシャル2 006 79	医学書院	東京	2006	1-210
荒瀬康司	肝・胆・膵・脾疾患総論・ウイルス性肝炎等・胆道疾患・膵疾患・肝・胆・膵・脾疾患薬剤	医療情報科学研究所 岡庭 豊	Year note 2007	メディック・メデア	東京	2006	2-94

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Arase Y</u> , Kumada H.	Long-term outcome following HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	Am J Medicine	71	9-71	2006
Suzuki F, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant mutant.	J Med Virol	78	341-352	2006
Akuta N, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load.	J Med Virol	78	83-90	2006
Kobayashi M, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Virological outcomes of patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotype B and C.	J Med Virol	78	60-67	2006
Suzuki F, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy.	J Med Virol	78	1025-1034	2006
Ikeda K, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Anti-carcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: A largescale long-term study in a single center.	Intervirolgy	49	82-90	2006

Kobayashi M, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C.	J Med Virol	78	1276-1283	2006
Uka K, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Efficacy of interferon monotherapy in young adult patients with chronic hepatitis C virus infection	J Gastroenterol	41	470-475	2006
Koyama R, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.	Intervirol	49	121-126	2006
Ikeda K, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients.	Digest Dis Sci	51	603-609	2006
Sezaki H, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Long-term follow-up of HBeAg-positive young adult Japanese patients treated with corticosteroid withdrawal therapy for chronic hepatitis B.	Intervirol	49	339-345	2006
Yatsuji H, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Chayama K. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif.	Antimicro Agents Chemother	50	3867-3874	2006
Ikeda K, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase.	Am J Medicine	119	977-985	2006
Ikeda K, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: A largescale long-term study in a single center.	Intervirol	49	82-90	2006
Kobayashi M, Kumada H, <u>Arase Y</u> , et all	Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections.	J Med Virol	78	459-465	2006

Kobayashi M, Kumada H, Arase Y, et all	Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis.	Cancer	06	636-647	2006
Ikeda K, Kumada H, Arase Y, et all	Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts.	J Hepatol	44	1089-1097	2006
Arase Y, Kumada H, Arase Y, et all	Prolonged prognosis after in HCV positive patients of more than 60 years.	J Gastroenterol	(in press)	(in press)	2006
Arase Y, Kumada H, Arase Y, et all	Serum HBV DNA level after HBsAg seroclearance.	Intervirology	(in press)	(in press)	2006
荒瀬康司	C型慢性肝炎	臨床と研究	83	66-72	2006
荒瀬康司	インターフェロン単独療法	カレントセラピー	24	685-688	2006
荒瀬康司	IFN療法の副作用とその対策	日本臨床	64	1363-1367	2006
荒瀬康司	インターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果	医学と薬学	56	130-137	2006