

抗酸化剤投与による PEGIFN α -2b+Ribavirin
併用療法時の貧血抑制効果と尿中 8 OhDG 量による貧血予測の可能性

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部 名誉教授

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する PegIFN α 2b/Ribavirin（ペグイントロン+レボトル：Peg/RBV）併用療法が保険認可後、すでに 2 年が経過し良好な治療成績が得られている反面、投与中止に追い込まれる症例が高齢者に多いことも明らかになった。一方で、中止理由のなかで 30%を占める貧血を改善する方法として海外では、エリスロポエチン投与が報告されているが、本邦では保険診療上投与は難しい。今後、高齢者に対する Peg/IFN を如何に安全に、長期期間続けるかは極めて重要な問題であり、貧血抑制法の開発は急務であると考えられる。今回われわれは、抗酸化剤(ビタミン C&E)にエイコサペンタエン酸(EPA)を併用し、Peg/RBV 療法の貧血が抑制できるか否か、また貧血が進行し易い患者の特徴について検討を行った。投与例(n=30)、非投与例(n=35)において、ヘモグロビン低下 (Δ Hb) は、投与 12 週目にて有意に抑制されたが、その効果は非常に弱かった (3.1 ± 0.3 vs. 3.5 ± 0.1 ; $p < 0.05$)。但し、減量症例は有意に投与例で少なかった(13% vs. 26% : $p < 0.05$)。また、投与前の尿中 8 OhDG 量は、投与 8 週目の Δ Hb と有意な相関があり、抗酸化剤を併用することにより、その相関関係は認めなくなった。酸化ストレスが亢進している症例では、貧血が出現しやすいことが予想され、今後 PegRBV 投与前からの抗酸化療法が貧血抑制につながる可能性があると考えられた。

共同研究者

是永匡紹 山口大学大学院医学系研究科
消化器病態内科学 助手
日野啓輔 山口大学大学院医学系研究科
基礎検査学 教授
坂井田功 山口大学大学院医学系研究科
消化器病態内科学 教授

も認められ、如何に貧血を抑制するかは重要な課題と考えられる。

われわれは、これまでにインターフェロンとリバビリン併用療法時に、赤血球変形能維持に重要とされる赤血球膜のエイコサペンタエン酸 (EPA) が減少し、ビタミンC&Eを投与することでその減少が抑制されることを報告した(J. Gastroenterol Hepatol. 2006;21:1269-75)。貧血との相関関係は顕著ではなかったが、赤血球膜 EPA の低下と投与 8 週目のヘモグロビン低下量(Δ Hb)は有意な相関関係を呈し、ビタミンC&E投与によりその相関関係は認めなくなっており、EPA 減少は、貧血に何らかの影響を与える可能性を示唆している(図1)。

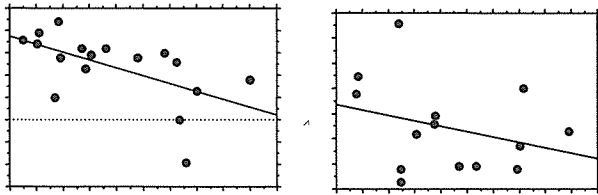
そこで今回、PEG/RBV 併用療法開始時より VitaminE/C ならびに EPA を同時に投与し、リバビリンによるヘモグロビン減少を抑制するするか否か、また同時に投与前の尿中 8OhDG 量を測定し、酸化ストレスの亢進が貧血発現に関与するか否かを明らかにするのが研究目的である。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する PEGIFN α 2b/Ribavirin (PEG/RBV) 併用療法は、本邦においても 2004 年 12 月の保険適応以来多くの患者に使用され、その有用性は高く評価されている。しかしその反面、貧血による副作用のため約 20~30%の患者で投与薬剤の減量、休薬さらには 10%が投与中止に至っており、そのほとんどが高齢者とされる。高齢者に治療介入すべきか否かは今後、十分に検討されるべきであるが、7000 例における検討では 65 歳以上の症例には ALT に関わらず積極的に治療すべきという報告 (Am J Gastroenterol. 2006 101:1260-7)

非投与群

ビタミン投与群



(縦軸 8 週目の Δ Hb、横軸 EPA 赤血膜濃度)
 $r=0.58, P=0.015$ $r=0.30, P=0.29$

図1 IFN/RBV の貧血低下量は、赤血球膜 EPA 濃度に関与し、ビタミン投与により改善傾向を示す

B 研究方法

- PEG/RBV 併用療法を希望される患者より同意を取得後、封筒法にて非投与群 (control 群)、投与群 (Vitamin+EPA 群) に無作為に割り付け、貧血の変化 (Δ Hb) と減量、中止数を比較検討する。
- 投与前後の酸化ストレスマーカー (尿中 8-OhDG) を測定し、貧血との相関を検討する。

C 研究結果

- 登録症例は、118 例。そのうち genotype1b 高ウイルス症例で、解析可能例は control 群 35 例、Vitamin+EPA 群 30 例であり、背景に尿中 8OhDG 以外に有意な差を認めなかった。豊田らが推奨し、貧血の予測因子とされる全身クリアランス比(CL/F)には全く違いを認めなかった (表 1)。

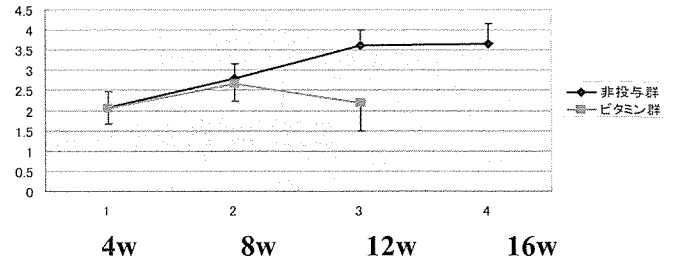
PEG/IFN+ RBV 治療時のビタミン E&C+EPA による貧血抑制効果の検討 genotype 1b 表 1

	Control 群	Vitamin+EPA 群	
number	35	30	N.S.
Sex(M/F)	17/18	14/16	N.S.
Age	56.6±5.3	56.9±3.2	N.S.
Weight	61.2±2.9	60.2±2.5	N.S.
CL/F	11.9±1.4	12.1±1.0	N.S.
8ohdg	11.2±0.3	12.0±0.4	P<0.05
Hb	14.5±0.8	14.6±1.0	N.S.
減量	8	4	P<0.05

- 投与 12 週目において、ビタミン+EPA 投与群では、軽度の貧血進行を抑制した(図 2)。

Δ Hb

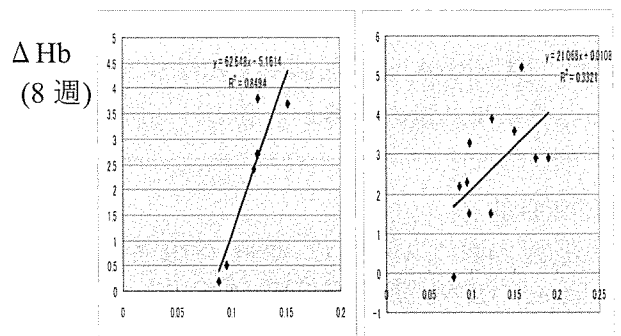
図 2



- 投与 8 週間後の貧血の進行は、投与前の尿中 8ohdg 値と正の相関があった (図 3A)。ビタミン投与にて、その相関は、減少していた (図 3B)。

A. Control 群

B. Vitamin+EPA 群



投与前尿中 8 ohdg 投与前尿中 8 ohdg
 図 3 投与 8 週間後の Hb の減少と投与前の尿中 8 ohdg との相関

D 考察

投与開始直後の貧血抑制効果は認めなかったが、投与後 1 2 週目より、徐々に抑制効果が見られようになった。EPA は、赤血球膜保護作用により貧血予防効果を示すと報告されるも、消化管で吸収する際にすぐに酸化され、その有効性に限界がある。VitaminC&E は、抗酸化剤として広く受け入れられ、EPA の酸化を緩和し、PegIFN-Ribavirin 療法時の貧血を抑制できたのではないかと考えている。実際、尿中 8 ohdg 値は、貧血進行の予測因子となる可能性もあり、この現象が酸化ストレスに深く関与していると考えられる。今後、症例を増やし更なる追加検討を行う予定である。

E 健康危険情報

特記すべきことなし。

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（肝炎分野）

分担研究報告書

部分的脾動脈塞栓療法（PSE）併用 IFN の治療成績

分担研究者 清家正隆 大分大学医学部消化器内科 助手

研究要旨：C 型肝炎では高齢化や血小板低下で IFN の治療継続が困難な症例が存在する。血小板低下のため、治療導入や継続が困難な症例に、部分的脾動脈塞栓療法（PSE）を用いての IFN 療法導入は有用で 20 例に行った。PSE 併用 IFN 療法の治療成績は SVR；37.5%（6/16）であった。1 型高ウイルス量では 27.3%の SVR 率で、そのうち PegIFN α -2b+Rib 法では 40%が SVR であった。中止例は 20 例中 2 例であった。PSE 後、IFN を導入時期については PSE 後のウイルス量の推移から、PSE 施行 2 週間後に HCVRNA 量は前値以下になっていた。臨床経過から PSE 後 2 週間が適当であると考えられていたが、ウイルス量の推移から裏づけられた。IFN 導入の最適な時期については今後さらに検討を要する。

A. 研究目的

現在行われている C 型肝炎患者に対する Interferon（IFN）療法では約 10%前後で、血小板数が 10 万以下で導入している。血小板低下を伴っている場合、IFN 導入後、血小板低下などにより、IFN の減量や中止を余儀なくされている。血小板低下は PegIFN+Ribavirin（Rib）併用療法が標準治療となった現在において、治療導入や継続に影響を受ける大きな要素である。治療対象拡大の点からも、その対策は重要である。

PSE は脾機能亢進に対する治療として行われてきた。しかし、最近では RFA、リザーバー動注、IFN の治療完遂や継続のための補助的な役割を担っている。今回 PSE による血小板数を増加させ、IFN を導入する PSE 併用 IFN 療法の治療成績を示し、その有用性を検討する。

B. 研究方法

(1)PSE 後の安全性と効果

PSE は spongel 法および coil 法を用いた。脾臓の梗塞率は 70%前後を目指し施行した。PSE 施行後の血小板数の推移と合併症を評価。

(2)PSE 後 IFN 療法の治療成績

IFN の種類、中止、減量率、治療効果の検討をおこなった。

(3)PSE 後 IFN 導入時期の検討

PSE 前、1 日後、2 日後、3 日後、7 日後、14 日後と HCVRNA 量（Amplicor 法）の測定を行い、

治療開始時期の見当を行った。

(倫理面への配慮)

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、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

(1) PSE 後の安全性と効果

PSE 施行 46 例のうち 20 例はその後 IFN 療法、10 例は RFA（10/307 例：3.3%）、15 例は肝持続動注化学療法（15/88：17%）、出血傾向を有する症例に施行した 1 例、である。

平均年齢は 65.1 歳。男性 28 例、女性 18 例。ウイルス型は B/C/NBNC：3/41/2。Child 分類では A/B/C：30/15/1 であった。合併症は発熱。腹水貯留である。いずれも消炎鎮痛剤や経過観察で改善した。

血小板数は 2 週間後に前値のほぼ約 2 倍となり、その後 1 年を経過しても前値より有意に高値であった。

(2) PSE 併用 IFN 療法の治療効果

PSE 併用 IFN 療法を行った症例は 20 例。平均年齢：61（53-76）歳。男性 11 例、女性 9 例。初回 9 例、再投与 11 例。IFN 導入前の平均血小板数： $6.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。平均梗塞率は 60%であった。投与方法

は IFN 単独:8 例 (このうち PegIFN α -2a ; 2 例)、併用療法:12 例 (IFN α -2b+Rib;5 例、PegIFN α -2b+Rib;7 例)。ウイルス血清型(1/2/不明):16/3/1。

20 例のうち、中止例は 2 例である。中止理由は転倒による打撲と下肢静脈瘤の増悪である。4 例は投与中である (2 例は併用療法後 IFN 少量長期へ移行)。治療後の評価は 16 例に可能であった。16 例中、薬剤の減量が行われたのは 9 例。減量なく投与終了したのは 7 例であった。SVR は 6 例 (6/16;37.5%)であった。BR は 3 例 (3/16;18.8%)、NR は 7 例 (7/16 ; 43.8%)。1 型高ウイルス量例では 11 症例中 3 例 (27.3%) で SVR であった。1 型高ウイルス量群 1/1 例 (100%)、1 型低ウイルス量 0/1 (0%)、2 型低ウイルス量 2/3 (66.7%) であった。

投与方法別では PegIFN+Rib では 1 型高ウイルス量で 40% (2/5) の SVR が得られた。

(3)HCV 量からみた IFN 導入時期の検討

平均 HCVRNA 量は前、1 日後、2 日後、3 日後、7 日後、14 日後それぞれ、930、1275、1139、2008、1023、754KIU/ml。2 週間後にほぼ前値に復していた。

PSE 後、3 日後有意に HCVRNA 量は増加していた。

D. 考察

(1) C 型肝炎患者に対して、治療の選択肢が増え、治療成績は向上した。しかし、高齢者 C 型肝炎患者や進行肝病変患者への対策は急務である。ウイルス排除が発癌を抑止し、さらに肝機能温存にも貢献していることが報告されている。今後も IFN 療法が中心であるため、血小板数は IFN 療法の導入時、導入後の継続に影響する要素である。

IFN を導入する際、血小板数の確保が必要である。PegIFN α -2a では導入時 9 万/ μ l 以上、PegIFN α -2b+Rib 併用では開始時 10 万/ μ l 以上が望ましいとき、8 万/ μ l で IFN 半量に減量する必要がある。IFN 療法では中止・中断例では治療効果が低下することが報告されている。

当科では 2000 年、IFN が投与された症例の 15% は 10 万/ μ l 以下であった。しかし、PegIFN α -2b+Rib 併用時代に入り、2005 年は 10% が 10 万/ μ l 以下であった。このことから血小板低下は IFN 導入する際、大きな阻害因子であることが推測さ

れる。そこで、治療対象を拡大する観点から対策が必要である。現在、脾臓摘出術 (脾摘) と PSE が考えられる。いずれも利点と欠点を有している。また、PSE 併用 IFN 療法、脾摘併用 IFN 療法ともにまとまった治療成績はない。今回示した PSE 併用 IFN は従来の成績と比し、遜色ないものであった。今後、脾摘併用 IFN 療法と PSE 併用 IFN 療法の位置づけを明確にする必要がある。

PSE 併用 IFN 療法において治療開始時期の検討はない。合併症として発熱、進行肝病変では腹水、膿瘍などがあり、治療開始時期は症例ごと異なっていたが、臨床症状をみながら PSE 後 2 週間後に IFN 療法や RFA、リザーバー化学療法を導入していた。今回、PSE 後のウイルス量の推移を検討した結果、2 週間後に HCVRNA 量は PSE 前値に低下しており適当な時期であると推測された。今後、1 ヶ月後までのウイルス量やステロイド使用しない場合など検討して、最適な導入時期を検討する必要がある。

E. 結論

血小板低値を伴う C 型肝炎患者にウイルス排除を行う場合、PSE 併用 IFN 療法は有用であり、従来の IFN の治療成績と遜色ないことを示した。また、PSE 後 2 週間が治療導入時期として適切であることを示した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 森 哲、山下勉、重松利行、井上恵、高橋祐幸、姫野克郎、本田浩一、清家正隆、藤岡利生：C 型肝炎に対する部分的脾動脈塞栓療法 (PSE) 併用 IFN 療法の治療成績、第 88 回日本消化器病学会九州地方会。(2006.11.17.鹿児島)

2) 森 哲、清家正隆、山下 勉：肝癌・肝硬変における部分的脾動脈塞栓療法 (PSE) の適応と限界。第 13 回日本門脈圧亢進症学会総会。(2006.09.15.東京)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 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
熊田博光	肝機能検査とその評価	井廻道夫 熊田博光 坪内博仁 林 紀夫	肝臓病学	朝倉書店	東京	2006	98-106
熊田博光	その1 最新の治療コンセンサスに基づいた実地診療 ウイルス性肝炎治療ガイドライン2006年1月	熊田博光	肝疾患の実地診療へのアプローチ	文光堂	東京	2006	6-11
芥田憲夫 熊田博光	B型慢性肝炎の新しい治療戦略	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	消化器	中外医学社	東京	2006	168-172
池田健次 鈴木義之 荒瀬康司 鈴木文孝 小林正宏 芥田憲夫 斉藤 聡 染谷貴志 瀬崎ひとみ 熊田博光	実践肝疾患ケア	池田健次 若本恵子	JJNスペシャル2006 79	医学書院	東京	2006	1-210
荒瀬康司 熊田博光	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
鈴木義之 熊田博光	自己免疫性疾患	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	193-204

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
Suzuki F, Kumada H, at al	Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant mutant.	J Med Virol	78	341-352	2006
Arase Y, Kumada H, at al	Long-term outcome following HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	Am J Medicine	71	9-16	2006
Akuta N, Kumada H, at al	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, at 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
Suzuki F, Kumada H, at al	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, at al	Anti-carcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: A large scale long-term study in a single center.	Intervirology	49	82-90	2006
Kobayashi M, Kumada H, at al	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, at al	Efficacy of interferon monotherapy in young adult patients with chronic hepatitis C virus infection	J Gastroenterol	41	470-475	2006
Koyama R, Kumada H, at al	Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.	Intervirology	49	121-126	2006
Ikeda K, Kumada H, at al	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, at al	Long-term follow-up of HBeAg-positive young adult Japanese patients treated with corticosteroid withdrawal therapy for chronic hepatitis B.	Intervirology	49	339-345	2006
Yatsuji H, Kumada H, at al	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al	Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase.	Am J Medicine	119	977-985	2006
Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al	Anticarcinogenic 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, <u>Kumada H.</u> at al	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, <u>Kumada H.</u> at al	Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis.	Cancer	06	636-647	2006
Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al	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, <u>Kumada H.</u> at al	Prolonged prognosis after in HCV positive patients of more then 60 years.	J Gastroenterol	(in press)	(in press)	2006
Arase Y, <u>Kumada H.</u> at al	Serum HBV DNA level after HBsAg seroclearance.	Intervirolgy	(in press)	(in press)	2006
Tadokoro K, <u>Kumada H.</u> at al	Classification of hepatitis B virus genotypes by the PCR-Invader method with genotype-specific probe.	Journal of Virological Methods	138	30-39	2006
芥田憲夫、 熊田博光、 その他	LDL cholesterolとHCV core regionはC型慢性肝炎に対するPeginterferon/Ribavirin併用療法の重要な治療前効果予測因子である。	肝臓	47	450-451	2006
Akuta N, <u>Kumada H.</u> at al	Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels.	Journal of Hepatology	46	403-410	2007
Hino K, <u>Okita K.</u> at al	417-2 α -Tocopherol and ascorbic acid attenuates the ribavirin-induced of eicosapentaenoic acid in erythrocyte membrane in chronic hepatitis C patients.	Journal of Gastroenterology and hepatology	21	1269-1275	2006
Ogata K, <u>Okita K.</u> at al	Timing of interferon therapy and sources of infection in patients acute hepatitis C .	Hepatology Research	34	35-40	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murakami Y, <u>Okita K.</u> at al	Vitamin E and C supplementation prevents decrease of eicosapentaenoic acid in mononuclear cells in chronic hepatitis C patients during combination therapy Of interferon α -2b and ribavirin.	Nutrition	22	114-122	2006
Umemura T, <u>Kiyosawa K.</u> at al	Quantitative Analysis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Secreting B Cells in Patients With Chronic Hepatitis C.	Hpatology	January	91-99	2006
Rokuhara A, <u>Kiyosawa K.</u> at al	Hepatitis B virus RNA is measurable In serum and can be a new marker monitoring lamivudine therapy.	Journal of Gastroenterology	41	785-790	2006
Umemura T, <u>Kiyosawa K.</u> at al	Fatal HBV Reactivation in a Subject with Anti-HBs and Anti-HBc.	Internal Mdicine	45. 0158	747-748	2006
Misawa N, <u>Kiyosawa K.</u> at al	Patients Without Loss of Hepatitis B Virus DNA After Hepatitis B e Antigen Seroconversion Have Different Virological Characteristics.	Journal of Medical Virology	78	68-73	2006
Tnaka E, <u>Kiyosawa K.</u> at al	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver International	26	90-96	2006
Ogata K, <u>Kiyosawa K.</u> at al	Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C.	Hepatology Research	34	35-40	2006
松本品博、 田中榮司、 清澤研道	ラミブジンによる発癌予防とその理論的背景	アークメディア 「肝胆膵」	52	377-383	2006
Hiasa Y, <u>Onji M.</u> at al	Cell-besed models of sustained, interferon-sensitive hepatitis C virus genotype 1 replication.	Jaurnal of Virological Methods	132	195-203	2006
泉明佳、 山田剛太郎、 その他	C型慢性肝炎のPEG-IFN α 2a単独治療における途中中止例の予測 SF-36を用いた投与開始前鬱症状のスクリーニング	医学と薬学	55	761-768	2006
新山豪一、 山田剛太郎、 その他	肝疾患の変遷：高齢者の頻度	アークメディア 「肝胆膵」	53	7-12	2006
Asahina Y, <u>Izumi N</u>	Pharmacokinetics and enhanced PKR response with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin.	Journal of Hepatitis	(in press)	(in press)	2006
Krosaki M, <u>Izumi N.</u> at al	Optimal timing of interferon treatment for acute hepatitis C.	Hepatology Research	34	1-2	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yatuji H, <u>Chayama K</u> , at al	Emergence of a Novel Lamivudine-Resistant B Virus Variant with a Substitution Outside the YNDD Motif.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Vol,50 No.11	3867-3874	2006
Arataki K, <u>Cyayama K</u> , at al	Evolution of Hepatitis C Virus Quasispecies during Ribavirin and Interferon-Alpha-2a Combination Therapy and Interferon-Alpha-2b.	Intervirolgy	49	352-361	2006
Oze T, <u>Takehara T</u> , at al	Early decline of hemoglobin correlates with progression of rivavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.	Journal Gastroenterology	41	862-872	2006
Hiramatu N, <u>Takehara T</u> , at al	Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy?	Hepatology Research	35	185-189	2006
Ikeda M, <u>Yatsuhashi H</u> , at al	Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	21	122-128	2006
Taura N, <u>Yatsuhashi H</u> , at al	Increasing hepataitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging : Long term trends in Japan.	Hepatology Research	34	130-134	2006
Ozawa A, <u>Orito E</u> , at al	Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection.	Hepatology	Vol.44 No.2	326-334	2006
Sugiyama M, <u>Orito E</u> , at al	Influence of Hepatitis B Virus Genotypes on the Intra-and Extracellular Expression of Viral DNA and Antigens.	Hepatology	44	915-924	2006
Itou K, <u>Orito E</u> , at al	T1653 Mutation in the Box α Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Genotype C Infection.	Major Article	42	1-7	2006
Orito E, <u>Orito E</u> , at al	A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C.	Hepatology Research	35	127-134	2006
Sugauchi F, <u>Orito E</u> , at al	Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with hepatitis B Japan.	Hepatology Research	36	107-114	2006
Shinkai N, <u>Oirto E</u> , at al	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection.	Hepatology Research	36	272-276	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Enomoto M, <u>Nishiguchi S,</u> at al	Interferon β plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1: a randomized pilot trial.	Gut an International Journal of Gastroenterology and Hepatology	Vol. 55 No. 1	139-140	2006
Enomoto M, <u>Nishiguchi S,</u> at al	Hepatitis B Genotypes and Response to Antiviral Therapy.	Clinical Laboratory	52	43-47	2006
Ogata k, <u>Nishiguchi S,</u> at al	Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C.	Hepatology Research	34	35-40	2006
Shiomi S, <u>Nishiguchi S,</u> at al	Effect of Bezafibrate on Non-responders to UDCA in Patients with Chronic Hepatitis C.	薬理と治療	Vol.34 No.1	71-78	2006
Ogata K, <u>Sata M,</u> at al	Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C.	Hepatology Research	34	35-40	2006
Murashima S, <u>Sata M,</u> at al	A Decrease in AFP Level Related to Administration of Interferon in Patients with Chronic Hepatitis C and High Level of AFP.	Reprinted from Digestive Diseases and Sciences	Vol.51 No.4	808-812	2006
Ikeda M, <u>Sata M,</u> at al	Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	21	122-128	2006
Tanaka K, <u>Sata M,</u> at al	Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C.	International Journal Molecular Medicine	17	827-832	2006
井出達彦、 <u>佐田通夫、</u> その他	C型慢性肝炎へのIFN α -2b・リバビリン療法における二重濾過血漿交換療法の臨床的検討	日本アフェレシス学会雑誌	25 (3)	233-239	2006
Ozasa A, <u>Suzuki K,</u> at al	Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection.	Hepatology	Vol.44 No.2	326-334	2006
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	Vol.2 No.4	336-340	2006
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	42巻 2号	98-104	2006
滝川康裕、 鈴木一幸、 その他	肝炎劇症化時の対応	消化器の臨床	Vol.9 No.3	320-324	2006

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（肝炎分野）

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する
治療の標準化に関する臨床的研究

平成16年度～平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成19（2007）年3月

Ⅱ. 平成16年度 研究成果の刊行に関する一覧表

II. 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
熊田博光	C型慢性肝炎の治療戦略におけるインターフェロン適応の基本 第一選択の根拠	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	76-80
荒瀬康司 熊田博光	C型慢性肝炎におけるインターフェロン単独治療での有用性	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	176-183
坪田昭人 熊田博光	C型慢性肝炎における新しいインターフェロン治療の有用性 ペグインターフェロン/リバビリン併用治療の有効性	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	197-202
荒瀬康司 熊田博光	C型肝炎に対するインターフェロン治療	市田隆文 岡上 武 川崎誠治 熊田博光 佐田通夫 林 紀夫	コンセンサス 2004肝疾患治療	アークメディア	東京	2004	84-89
鈴木文孝 熊田博光	Lamivudine (長期投与)	市田隆文 岡上 武 川崎誠治 熊田博光 佐田通夫 林 紀夫	コンセンサス 2004肝疾患治療	アークメディア	東京	2004	140-146
芥田憲夫 熊田博光	ウイルス性慢性肝炎	青木三千雄	プライマリーケアの実際臨床研修マニュアル臨床医 2004 VOL.30 増刊号	中外医学社	東京	2004	1042-1043
鈴木義之 熊田博光	症例1.ラミブジンを7年間投与したB型慢性肝炎症例 (YMDD変異ウイルス未出現)	谷川久一	B型慢性肝炎・肝硬変治療病例集	医薬ジャーナル社	大阪	2004	20-55
山田剛太郎	C型慢性肝炎の肝組織診断と治療	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	69-74

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
Suzuki F 熊田博光	Single nucleotide polymorphism of the Mx A gene promoter influence the response to interferon monotherapy in patients with hepatitis C viral infection.	Journal of Viral Hepatitis	11	271-276	2004
Sugauchi F 熊田博光	Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A	Journal of General Virology	85	811-820	2004
Matsuda M 熊田博光	YMDD mutants in patients with chronic hepatitis B before treatment are not selected by Lamivudine.	Journal of Medical Virology	74	361-366	2004
Akuta N 熊田博光	Effect of Acute Self-Limited Hepatitis C Virus(HCV)Superinfection on Hepatitis B Virus (HBV)-Related Cirrhosis. Virological Features of HBV-HCV Dual Infection.	Digestive Diseases and Sciences	49	281-288	2004
Suzuki Y 熊田博光	Clinical and pathological characteristics of the overlap syndrome on autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in Japan.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	19	699-706	2004
Kobayashi M 熊田博光	Wild-type Precore and Core-promoter Sequences in Patients with Acute Self-limited or Chronic Hepatitis.	Scandinavian Journal of Gastroenterology	1	53-59	2004
Hosaka T 熊田博光	Adfovir diipivpxil for treatment of breakthrough hepatitis B caused lamivudine - Resistant mutants of hepatitis B Virus.	Intervirolgy	47	362-369	2004
Arase Y 熊田博光	Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C viral infection.	Intervirolgy	47	19-25	2004
Sugauchi F 熊田博光	Two Subtypes of genotype B (Ba and Bj) of Hepatitis B virus in Japan.	Clinical Infectious Diseases	38	1222-1228	2004
Suzuki F 熊田博光	Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan.	Journal of Gastroenterology	39	969-974	2004
Arase Y 熊田博光	Efficacy of interferon retreatment after relapse chronic hepatitis C patients with biochemical response after first interferon therapy.	Journal of Gastroenterology	39	455-460	2004
Ooga H 熊田博光	Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis.	Journal of Gastroenterology	39	1078-1084	2004
Sezaki H 熊田博光	Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection.	Journal of Gastroenterology	39	550-556	2004
Kobayashi M 熊田博光	"Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo,Japan during 1976 through 2001"	Journal of Gastroenterology	39	844-850	2004
Mamori S 熊田博光	Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels at commencement of treatment.	Journal of Gastroenterology	39	776-782	2004
Matsuda M 熊田博光	Low rate of YMDD motif mutations in polymerase gene of hepatitis B virus in chronically infected patients not treated with lamivudine.	Journal of Gastroenterology	39	34-40	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arase Y 熊田博光	Adequate timing of ribavirin reduction in patients with hemolysis during combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C.	Journal of Gastroenterology	39	1090-1094	2004
Arase Y 熊田博光	Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load.	Intervirology	47	19-25	2004
Suzuki F 熊田博光	Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39	969-974	2004
Suzuki Y 熊田博光	Peripheral CD8+/CD25+ lymphocytes in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39	649-653	2004
Tsubota A 熊田博光	High dose interferon alpha-2b induction therapy in combination with ribavirin for Japanese patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b with a high baseline viral load.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39 (2)	155-161	2004
Akuta N 熊田博光	Influence of the Hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	55	139-142	2005
Ikeda K 熊田博光	Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: Long-term follow up of a pilot study.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	20	95-102	2005
Hiraga N 熊田博光	Clinical and virological characteristics of untreated patients with chronic hepatitis C who develop serum alanine aminotransferase flare-up	Journal of Medical Virology	75	240-248	2005
Akuta N 熊田博光	Hepatocyte steatosis is an important predictor of response to IFN monotherapy in Japanese patients infected with HCV genotype 2a: virological features of IFN-resistant cases with hepatocyte steatosis	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan	Intervirology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-year follow-up study.	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naïve patients infected with hepatitis C virus: Multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival.	Scand J Gastral (in press)	40		2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y 熊田博光	Persistence of Acute Infection With Hepatitis B Virus Genotype A and Treatment in Japan.	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Kobayashi M 熊田博光	Virological differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B	Journal of Gastroenterology and Hepatology (in press)			2005
Arase Y 熊田博光	Long-term outcome following HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	American Journal of Medicine (in press)	11		2005
Ikeda K 熊田博光	Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C	Intervirolgy (in press)			2005
Makiyama A 沖田 極	Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular Carcinoma after a Sustained response to interferon therapy.	American Concer society	101	1616-1622	2004
Fujiwara D 沖田 極	Type I interferon receptor and response to inferferon therapy in chronic hepatitis C patients :a prospective study.	Journal of Viral Hepatitis	11	136-140	2004
Kasahara A 沖田 極	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11	148-156	2004
Imai Y 沖田 極	Interferon therapy for aged patients with chronic with chronic hepatitis C:improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterology	39	1069-1077	2004
Ishida H 沖田 極	Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C : a Japan trial	Hepatology Research	28	125-136	2004
Hino K 沖田 極	Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	53	19-22	2004
Muto H 清澤研道	Types of human leucocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon- α in patients with chronic hepatitis C: analysis by a predictive study.	Journal of Gastroenterology	39	674-680	2004
Makiyama A 清澤研道	Characteristics of patients with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma afeter a sustained response to interferon therapy.	Cancer	101	1616-1622	2004
Imai Y 清澤研道	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterology	39	1069-1077	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yano M 清澤研道	Phlebotomy: a promising treatment for chronic hepatitis C	Journal of Gastroenterology	39	601-603	2004
Tanaka N 清澤研道	Ribavirin- induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C	N Engl J Med	350	1264-1265	2004
Kasahara A 清澤研道	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11 (2)	148-156	2004
Iino S 清澤研道	Prediction of treatment outcome with daily high-dose IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 1b and high HCV RNA levels: relationship of baseline viral levels and viral dynamics during and after therapy.	Hapatology Research	30 (2)	63-70	2004
Rokuhara A 清澤研道	HBV core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic hepatitis B genotype B and C virus infection.	Journal of Gastroenterology (in press)			2005
Duong T 恩地森一	Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study.	Journal of Medical Virology	72	551-557	2004
Michitaka K 恩地森一	Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report.	Reprinted from Internal Medicine	43	696-699	2004
Mahmood 山田剛太郎	Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma.	Intervirology (in press)	25 (2)		2005
Murakami Y 岡上 武	Hepatitis B Virus DNA in Liver, Serum, and Peripheral Blood Mononuclear Cells After the Clearance of Serum Hepatitis B Virus Surface Antigen.	Journal of Medical Virology	72	203-214	2004
Makiyama A 岡上 武	Characteristics of Patients with Chronic Hepatitis C Who Develop Hepatocellular Carcinoma after a Sustained Response to Interferon Therapy.	American Cancer Society	101	1616-1622	2004
Okaue T 岡上 武	Practice of Interferon Therapy. Chronic hepatitis C (combination with ribavirin)	Reprinted from JMAJ	47 (2)	64-68	2004
Okaue T 岡上 武	Lamivudine Therapy for Japanese Patients with Cirrhosis B.	Intervirology	46	394-399	2003
Kasahara A 岡上 武	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11	148-156	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai Y 岡上 武	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C-improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterol	39	1069-1077	2004
Izumi N 泉 並木	A comparison of the exponential decay slope between PEG-IFN alfa-2b/Ribavirin and IFN alfa-2b/Ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection and a high vial load	Intervirolgy	47	102-107	2004
Ueda E 泉 並木	Changes of HCV quasispecies during combination therapy with interferon and ribavirin	Hapatology Research	29	89-96	2004
Nmiki Izumi 泉 並木	Devlopment of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in chronic hepatitis C	Intervirolgy	48	59-63	2005
Waka Ohishi 茶山一彰	Rare quasispecies in the YMDD motif of hepatitis B virus detected by polymerase chain reaction with peptide nucleic acid clamping	Intervirolgy	46	355-361	2003
Yasuhito Tanaka 茶山一彰	Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for scistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan	Journal of Hepatology	42	47-53	2005
Toyoda H 熊田 卓	Influence of age, sex, and degree of liver fibrosis on the association between serum alanine aminotransferase levels and liver inflammation in patients with chronic hepatitis C.	Digestive Disease Science	49	295-299	2004
Toyoda H 熊田 卓	Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan.	Journal of Medical Virology	73	195-199	2004
Nakano I 熊田 卓	Mutations of the interferon sensitivity-determining region (ISDR) correlate with the complexity of hypervariable region (HVR)-1 in the Japanese variant of hepatitis C virus (HCV) type 1b.	Journal of Medical Virology	74	54-61	2004
Toyoda H 熊田 卓	Changes in hepatitis C virus (HCV) antibody status in patients with chronic hepatitis C after eradication of HCV infection by interferon therapy.	Clinical Infect Diseaso.	40	49-54	2004
Kumada T 熊田 卓	Treatment of chronic hepatitis C in Japan.	Intervirolgy (in press)			2005
Kato H 鈴木一幸	Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan.	Hapatology Research	30	199-203	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohmoto M 西口修平	Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus.	Journal of Medical Virology	75	235-239	2005
Tamori A 西口修平	Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus.	Am. Journal of Gastroenterol (in press)			2005
Yoshida H 西口修平	Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C.	Gut	53	425-430	2004
Enomoto M 西口修平	Effect of ribavirin combined with interferon- α 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high.	Journal of Viral Hepatitis	11	448-454	2004
Enomoto M 西口修平	Adefovir dipovoxil to prevent exacerbation of lamivudine-resistant hepatitis B infection during chemotherapy for non-Hodgkin's.	Am. Journal of Gastroenterol (in press)			2005
Hirashima N 折戸悦郎	A randomized controlled trial of consensus interferon with or without lactoferrin for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load.	Hepatology Research	29	9-12	2004
Fujiwara K 折戸悦郎	Lack of association between occult hepatitis B virus DNA viral load and aminotransferase levels in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease.	Journal of Gastroenterol Hepatology	19	1343-1347	2004