

Group B からは、SVR はみられなかった。

(3)ウイルス量別の HCV-RNA 陰性化時期別の SVR 率

HCV-RNA 量が 100KIU/ml 未満では、Group A および Group B では、1 週目までに陰性化したのは、それぞれ 14 例と 15 例であった。2 週目までには、それぞれ 19 例全例の HCV-RNA は陰性化した。Group A と Group B の SVR 率は、それぞれ 94.7%であった。Group A の 1 例はたんぱく尿の出現で 4 週目に治療中止となり、中止後再燃した。完遂症例からの SVR 率は 100%であった。HCV-RNA 量が 100-200KIU/ml の患者の Group A と Group B の SVR 率は、それぞれ 69.2%と 34.6%で、有意に Group A の SVR 率が Group B に比べ高かった ( $p<0.01$ )。3 週目、4 週目に HCV-RNA が陰性化したのは、すべて 100-200KIU/ml の患者であった。Group B からの SVR は 1 例もみられなかった。

1 週目に陰性化した症例では、Group A と Group B の SVR 率に差はみられなかったが、2 週目以降に HCV-RNA が陰性化した症例では、Group A の SVR 率 (63.2%) は Group B (22.2%) に比べ有意に高かった ( $p<0.01$ )。

ウイルス量 200KIU/ml 以下の genotype 2 型の IFN  $\beta$  治療では、1 週目に HCV-RNA が陰性化した場合、8 週間の治療期間で高い SVR 率が得れた。しかし、2 週目以降に HCV-RNA が陰性化した場合は、陰性化から 8 週間の治療期間が必要であった。

#### D. 考察

(1)1 週目までに HCV-RNA が陰性化したのは全症例中約 60%の症例であり、これらの症例では、group A と B 間では、SVR に有意差はなかったが、8 週間投与群の SVR 率が高かったため、できれば 8 週間投与が必要であった。

(2)2 週目以降に HCV-RNA が陰性化した症例では、追加治療群の SVR 率が高かった。特に、HCV 量が 200KIU/ml 以上では、6 週間治療では SVR を認めなかった。6 週間治療期間では再燃率が高く、再燃を防ぐために、HCV-RNA が陰性化してから 8 週間の IFN 治療期間が必要であった。

#### E. 結論

Interferon (IFN) の治療効果が高いウイルス量 200KIU/ml 以下の genotype 2 型の IFN  $\beta$  治療では、1 週目に HCV-RNA が陰性化した場合、8 週間の治療期間で高い SVR 率が得れた。しかし、2 週目以降に HCV-RNA が陰性化した場合は、陰性化から 8 週間の追加治療期間が必要であった。今後は安全性について適応症例も含め詳細な検討が必要である。

#### 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

1) Furusyo N, Nomura H, et al. Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: a project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. World J Gastroenterol. 12: 784-790, 2006.

2) Nomura H, et al. Efficacy of Early Retreatment with Interferon  $\beta$  for Relapse in Patients with Genotype 1b Chronic Hepatitis C. Hepatol Res 28: 36-40, 2004.

3) Nomura H, Tanimoto H, et al. (in submission).

4) Nomura H, Tanimoto H, et al. (in submission).

#### 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研究事業

## 分担研究報告書

### B型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスコアプロモーター領域、プレコア領域およびコア領域の変異に関する検討

分担研究者 四柳宏 東京大学医学部附属病院感染制御部 特任講師

研究要旨：B型慢性肝疾患のHBe seroconversion後の最終転帰を決定するウイルス側要因について検討した。HBe抗体陽性、Genotype Cの慢性肝疾患90例を対象とした。無症候性キャリア(AsC)、慢性肝炎(CH)、肝硬変/肝細胞癌(LC/HCC)の3群についてPrecore-Core領域のアミノ酸配列およびBCP領域の塩基配列について検討した。BCP領域nt.1762のAからTへの変異はAsCと比較しCH、LC/HCCに有意に多く認められた。また、Precore領域1899のGからAへの変異はAsC、CHと比較し、LC/HCCに多く認められた。また、Core領域のアミノ酸変異は、CD4 epitope部位、CD8 epitope部位において肝病型の進行に従いアミノ酸変異が少ない傾向が認められた。

結論として、genotype CのB型慢性肝疾患におけるHBe seroconversion後の最終転帰は、BCP、PreC領域の塩基変異に加え、コア領域のアミノ酸変異により影響を受ける。

#### A. 研究目的

B型慢性肝疾患のseroconversion後の最終転帰は無症候性キャリアから肝硬変/肝細胞癌まで様々であるが、その要因、特にウイルス側因子が最終転帰に及ぼす影響については明らかにされていない。また、genotypeにより最終転帰には違いがあるとされている。そこで、genotype C、HBe抗原陰性/HBe抗体陽性の症例に限定し、Basic Core Promoter領域からCore領域にかけての塩基/アミノ酸配列と最終転帰との関連について検討した。

#### B. 研究方法

genotype C、HBe抗原陰性/HBe抗体陽性のB型慢性肝疾患でIFN、抗ウイルス薬等の治療歴のない症例90例

を対象とした。内訳はAsC(無症候性キャリア)30例、CH(慢性肝炎)30例、LC(肝硬変)/HCC(肝細胞癌)30例である。AsCの定義は12ヶ月以上の観察機関の間ALTが正常を維持していることとした。CHとLCとの判別は臨床血液検査成績及び画像診断に基づいて行った。HCCの診断は画像診断に基づいて行った。また、Genotypeの決定はgenotype判定キット(ゲノムサイエンス社)を用いて行った。

年齢の平均値はLC/HCCがAsC、CHと比較し有意に高齢であった(58.4 ± 11.0 vs. 44.8 ± 14.2, 40.5 ± 9.3)。また、ALT値はCHが最も高く(130.5 ± 151.5)、次いでLC(73.9 ± 80.5)、AsC(21.7 ± 6.3)であり、各群間に有意差を認めた。血小板値は病型の進展に従い有意に低下した

( $21.5 \pm 5.0$ ,  $19.2 \pm 4.8$ ,  $10.5 \pm 3.5$  s)。

DNA を血清 200  $\mu$  L から抽出し、Basic core promoter (BCP) 領域の nt. 1674 から、Core 領域下流の nt. 2660 までを 2 領域に分けて primer を設定し nested PCR にて増幅を行った。その後ダイレクトシーケンスを行い塩基配列および PreCore (PreC) および Core 領域のアミノ酸配列を決定した。

### C. 研究結果

#### (1) BCP, PreC 領域 (表 1)

BCP 領域 1762 番の変異 (A→T) は AsC と比較し CH、LC/HCC に有意に多く認められた。また、PreC 領域 1899 番の変異 (G→A) は AsC、CH と比較し LC/HCC に多く認められた。BCP 領域 1764 番の変異 (G→A)、PreC 領域 1896 番の変異 (G→A) は病型間で有意な差を認めなかった。

#### (2) Core 領域 (表 2)

Core 領域全体のアミノ酸変異総数の平均は AsC 9.0、CH 6.5、LC 5.2 であり肝病型の進展に伴い減少した。CD4 epitope 部位、CD8 epitope 部位のアミノ酸変異数もいずれも肝病型の進展に伴い減少した。しかしながら、Core 領域の AA 84-101 (hypervariable region) におけるアミノ酸変異数は病型間で有意な差を認めなかった。

### D. 考察

B 型慢性肝炎は T cell 及び B cell epitope に対する免疫応答が本態と考えられる。そしてこれらのエピトープは主に Core 領域に存在する。従って、Core 領域の変異は免疫応答を変化させ、慢性肝炎の臨床経過を変えるものと想定される。

本検討では、CH、LC/HCC 群に比較して、AsC 群で Core 領域のアミノ酸変異が多いという結果が得られた。B 型慢性肝炎の症例が HBe seroconversion を起こした後の経過は、ウイルスと免疫応答の結果、コア遺伝子の T cell epitope を中心に多数の変異を生じた場合、病勢が治まり AsC となりやすく、コア遺伝子の変異が少ない場合、肝炎が鎮静化せず、CH さらに LC と進行していく、と考えられる。

他方、BCP 領域の nt 1762、PreC 領域の nt 1899 の変異はこれまでの報告同様、進行した病態に多く認めるものの、これだけでは HBe seroconversion 後の最終転帰を予測するには不十分であると考えられる。BCP 領域の塩基配列の変異は、肝炎の発症時期に既に認められる症例も多い。また、PreC 領域の塩基配列の変異が肝炎の臨床経過をどのように修飾しているかに関しては定説がない。従って BCP 及び PreC の塩基/アミノ酸配列に加えて Core 領域のアミノ酸変異を検討することが有用であると考えられる。なお、BCP 領域の nt 1764、PreC 領域の

nt 1896 の変異の病型毎における頻度は、症例を増やして検討することで差が出てくるものと思われる。

今後、経時的な検討により、これらの変異が肝炎の臨床経過に及ぼす影響を明らかにすることができるものと期待される。

## E. 結論

genotype C の B 型慢性肝疾患における HBe seroconversion 後の最終転帰は、BCP、PreC 領域の塩基変異に加え、コア領域のアミノ酸変異により影響を受ける。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res.* 2007;37:731-9.

### 2. 学会発表

- 1) 四柳宏, 新谷良澄, 小池和彦. 諸感染症に対するワクチン B 型肝炎ウイルス S 領域のアミノ酸変異に関する検討: 第 81 回日本感染症学会、京都、2007.
- 2) 山田典栄, 四柳宏, 三好秀征, 堤

武也, 藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 飯野四郎, 小池和彦. B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスコアプロモーター領域、プレコア領域およびコア領域の変異に関する検討 第 43 回日本肝臓学会総会、東京、2007.

## G. 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。

表 1 臨床病型毎の BCP、PreC 領域の変異（カッコ内は%）

|        | nt  | 1753    | 1762    | 1764    | 1766   | 1768   | 1858   | 1896    | 1899    |
|--------|-----|---------|---------|---------|--------|--------|--------|---------|---------|
|        | No. | T→C     | A→T     | G→A     | C→T    | T→A    | T→C    | G→A     | G→A     |
| AsC    | 30  | 8 (27)  | 19 (63) | 25 (83) | 7 (23) | 5 (17) | 3 (10) | 21 (70) | 5 (17)  |
| CH     | 30  | 12 (40) | 28 (93) | 28 (93) | 3 (10) | 3 (10) | 2 (7)  | 24 (80) | 3 (10)  |
| LC/HCC | 30  | 12 (40) | 28 (93) | 27 (90) | 1 (3)  | 1 (3)  | 1 (3)  | 18 (60) | 11 (37) |

表 2 臨床病型毎の Core 領域のアミノ酸変異数（平均）

|             | core 領域<br>total | CD4 epitope | CD8 epitope | Hypervariable<br>region |
|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| AsC         | 9                | 4.4         | 0.8         | 1.7                     |
| CH          | 6.5              | 2.7         | 0.4         | 1.5                     |
| LC<br>(HCC) | 5.2              | 2.1b        | 0.3         | 1.3                     |

B 型慢性肝炎の治療における新たな問題点

分担研究者 茶山一彰 広島大学医歯薬学総合研究科

研究要旨：核酸アナログや生体肝移植術後の HBIG および HB ワクチンなどの抗 HBV 療法中、HBV マーカーが示唆に富む 3 症例を経験し、これらの臨床経過およびアミノ酸解析を検討した。また核酸アナログ療法中、血中に増加する HBV RNA の意義について検討したところ、血中 HBV RNA 量はラミブジン耐性株出現の早期予測に有用であることが示唆された。

共同研究者

高橋祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

A. 研究目的

近年、B 型慢性肝疾患に対し、核酸アナログや生体肝移植術後の HBIG および HB ワクチンなどの抗ウイルス療法が多岐におよび施行されている。このため、HBV マーカーの推移が複雑となり、治療方針の判断に苦渋する症例に遭遇する機会が増えている。これら HBV のアミノ酸解析を行い、HBV マーカーの変化と病態の関連を検討する。

また核酸アナログ療法中に TMA 法と PCR 法で血中 HBV DNA が乖離する症例が存在することをしばしば経験する。この乖離の原因およびその意義を解明する。

B. 研究方法

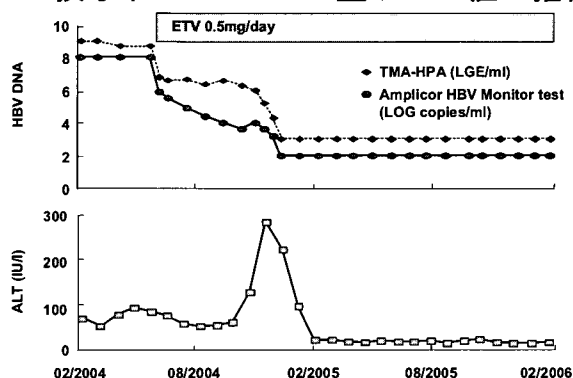
HBV マーカーとアミノ酸配列の検討

ラミブジン投与中止後、HBs 抗原が持続陰性であったにも関わらず、HBV DNA が陽性化し、肝炎が再燃した 1 症例（症例 1）および生体肝移植後、核酸アナログ、HBIG および HB ワクチン投与し、HBs 抗体価が十分に高値であったにも関わらず、HBV DNA が陽性となった 2 症例（症例 2、3）の PreS 領域および S 領域のアミノ酸解析を行った。

核酸アナログ内服中の HBV RNA の検討

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与中下図のごとく TMA 法と PCR 法で HBV DNA が乖離する症例が存在し、TMA 法では HBV DNA に加え HBV RNA も測定していることが判明した。これら HBV RNA とラミブジン耐性株出現の関係について検討した。

ETV 投与中の HBV DNA 量と ALT 値の推移



C. 研究結果

HBV マーカーとアミノ酸配列の検討

（症例 1）68 歳、男性、B 型慢性肝炎急性増悪に対して、ラミブジン開始。投与 14 ヶ月で、HBs 抗原陰性化し、HBs 抗体陽性となったため（CLEIA 法）、ラミブジンを中止した。HBs 抗原は陰性を持続していたが、中止 4 ヶ月後に肝炎の再燃を認め、当科紹介受診した。保存血清を用いた検討では、HBs 抗原はラミブジン開始時 26.0 C.O.I（CLEIA 法）、28.9 IU/ml（CLIA 法）とともに陽性であった。しかしラミブジン中止 1 年後、0.1 C.O.I（CLEIA 法）、43.7 IU/ml（CLIA 法）と乖離を認めた。S 領域のアミノ酸配列を解析したところ、ラミブジン開始時に比べ、中止 1 年後、T113N 変異を認め、このアミノ酸変異が CLEIA 法と CLIA 法における HBs 抗原値の乖離に関与していることが示唆された。

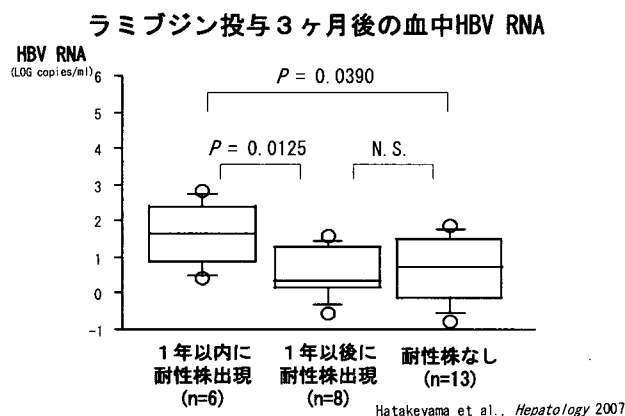
（症例 2）53 歳、男性。B 型肝硬変に対し、ラミブジン開始。10 ヶ月目に HCC を合併し、生体肝移植術を施行した。術後、ラミブジンの継続、HBIG の投与を継続し、HBs 抗原陰性、HBV DNA 陰性、HBs 抗体高値（100 IU/mL 以上）が継続していた。しかし移植 18 ヶ月後に HBV DNA が 4.0 log copy/mL と再陽性化、翌月には 5.7 log copy/mL に増加し、HBs 抗体は 68 IU/mL に低下した。アミノ酸解析にて S 領域に 10 カ所のアミノ酸変異を認め、内 1 カ所は escape mutant が報告されている G145R であり、かつ YIDD 変異も有していた。

（症例 3）58 歳、男性。B 型肝硬変に対しラミブジン内

服中、breakthrough hepatitis を発症し、アデフォビルを併用投与するも肝不全が増悪し、生体肝移植を施行した。移植後、HBIG、HB ワクチンを併用し、両者を中止後も HBs 抗体高値が維持されたため、術後 30 カ月目にラミブジンを、32 カ月目にアデフォビルも中止した。以後、HBs 抗原陰性、HBV DNA 陰性、HBs 抗体高値 (200 IU/mL 以上) であったが、術後 40 ヶ月後に HBV DNA が 3.4 log copy/mL と再陽性化し、HBs 抗体は 775.0 IU/mL に増加した。S 領域のアミノ酸解析をしたところ、8 カ所のアミノ酸変異を認めた。今後、これらのアミノ酸変異と HBV DNA 陽性化の関連を検討していく。

#### 核酸アナログ内服中の HBV RNA の検討

エンテカビル投与中の患者血清から HBV DNA を抽出し、逆転写反応の有無で real time PCR を行った。逆転写反応を加えることにより、HBV DNA 量は高値となり、これらの結果から、核酸アナログ内服中に血中に HBV RNA が出現するものと考えられた。ラミブジン内服患者 36 名で血中 HBV RNA を測定したところ、ラミブジン投与 1 年以内の早期に耐性株が出現した群では、投与 1 年以後に耐性株が出現した群、耐性株が出現していない群に比較し、ラミブジン投与 3 ヶ月後の HBV RNA 量は有意に高値であった (下図)。これらの結果からラミブジン投与後、血中 HBV RNA が高い症例ほど早期に耐性株が出現しやすいことが示唆された。



#### D. 考察

B 型慢性肝疾患に対し、抗ウイルス療法後、HBs 抗原および HBs 抗体が示唆に富む推移をした 3 症例を経験した。今後、このような症例を経験した場合、アミノ酸配列を解析し、HBV 変異とこれらの関係を解明する必要がある。

核酸アナログ投与早期の患者血清には HBV RNA 粒子が存在し、HBV RNA 量が多い症例では早期にラミブジン耐性株出現を認めた。これらの結果から、肝内で HBV RNA の転写が盛んな症例では耐性株が出現しやすいと推定された。またラミブジン投与中の血清中 HBV RNA 測定が、YMDD 変異出現早期予測に有用であることが示唆された。

#### E. 結論

- B 型慢性肝疾患患者において、HBV マーカーが判断に苦渋しゆる症例では、アミノ酸配列を解析する必要がある。
- 核酸アナログ投与中の患者では血中に HBV RNA が出現し、この HBV RNA の測定は耐性株早期出現予測に有用である。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K. Hepatitis B Virus-Infectibility of Chimeric Mice with Liver Repopulated by Serially Subcultured Human Hepatocytes. *Hepatology* 2008 in press
2. Uka K, Aikata H, Takaki S, Miki D, Kawaoka T, Jeong SC, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K. Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2007 ;42(10):845-53. 2007 .
3. Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol.* 2007 Dec;79(12):1811-7.
4. Uka K, Aikata H, Takaki S, Miki D, Jeong SC, Hiramatsu A, Kodama H, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K. Similar effects of recombinant interferon-alpha-2b and natural interferon-alpha when combined with intra-arterial 5-fluorouracil for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2007 Nov;27(9):1209-16.
5. Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H, Fukuda S, Nakahara H, Ishiyama K, Ohshita A, Kohashi T, Mitsuta H, Chayama K, Asahara T. Biliary Complications after Duct-to-duct Biliary Reconstruction in Living-donor Liver Transplantation: Causes and Treatment. *World J Surg.* 2007 Nov;31(11):2222-9.
6. Jeong SC, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Oct 28;13(40):5343-50.
7. Jeong S, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Oct 21;13(39):5188-95.
8. Hiraga N, Aikata H, Takaki S, Kodama H, Shirakawa H, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Tanaka S, Kitamoto M, Chayama K. The long-term outcome of patients with bleeding gastric varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol.* 2007 Aug;42(8):663-72.
9. Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto

- Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Aisaka Y, Kohno H, Aimitsu S, Chayama K. Serum HBV-RNA is a Predictor of Early Emergence of YMDD Mutant in Patients Treated with Lamivudine. *Hepatology* 45:1179-1186, 2007.
10. Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Chayama K. Dual effect of APOBEC3G on Hepatitis B virus. *J Gen Virol.* 2007 ;88(Pt 2):432-40.
11. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, Hiramatsu A, Kodama H, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 21:13(3):414-20.
12. Hiraga M, Imamura M, Tsuge M, Noguchi C, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Sakai A, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Wakita T and Chayama K. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon. *FEBS Letts.* 2007;581:1983-1987
13. Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol.* 2007;79:1811-7.
14. Ohishi W, Fujiwara S, Zuzuki G and Chayama K. Validation of the use of freeze-dried sera for the diagnosis of hepatitis B and C virus infections in a longitudinal study cohort. *Res. Adv. In Microbiology* 2007;7:1-9.

H. 知的財産権の出願・登録情報  
今回の研究内容については特になし。



# 厚生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

### B型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性

分担研究者 森脇久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学

研究要旨：B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行し、その安全性と有効性を検討した。当院において8例の非代償性肝硬変に投与し、平均使用期間は19ヶ月（4-43ヶ月）であった。開始時に全例中等度以上の腹水があり、肝性脳症の合併例は1例に認め、肝癌合併は3例認めている。経過は6例の生存と2例の死亡（癌死および門脈血栓症）であった。使用中に明らかな副作用は認めず、安全性は確認された。ウイルスはほぼ基準以下まで減少し、抗ウイルス効果も十分であると考えられた。開始時のChild-Pughスコアリングでは平均10.8点（10-13点）であり、投与後は平均7.7点まで改善を認めている。症例数が少ない検討ではあるが、非代償性肝硬変においても抗ウイルス療法が有効であると考えられた。

#### 共同研究者

永木正仁 岐阜大学消化器病態学 准教授  
内木隆文 岐阜大学消化器病態学 助教

#### A. 研究目的

近年、ラミブジンおよびエンテカビルを初めとした核酸アナログ製剤によりB型肝炎キャリアのHBV量をコントロールすることが可能になってきている。慢性B型肝炎や肝細胞癌の予防においてはその有効性が明らかにされつつあるが、慢性肝不全、特に非代償性肝硬変においては有効性が必ずしも明らかではない。本研究により抗ウイルス療法が非代償性肝硬変の状態においても有効であり、さらにその予後の改善や肝再生の有無を検証する。

#### B. 研究方法

(1) すでに当院ならびに当科関連施設にて、非代償性肝硬変において抗ウイルス療法を施行された症例においてレトロスペクティブに解析しその有効例と、無効例の治療効果の差異を検討する。

(2) 当院ならびに当科関連施設においてB型非代償性肝硬変症例（目標20-30症例）に対し、文書による同意を取得した上で、下記の諸検査を施行し、抗ウイルス療法内服治療を開始する（エンテカビル）。ただし、原疾患が生命的に危機的な状態と考えられるため、今回の検討ではRCTによる対照群は設定できず、過去における症例の検討をもって対照とする。

投与方法は腎障害度に応じて検討されるが、通常はエンテカビル0.5mg/dにて連日投与を基本とする。耐性ウイルスにより治療効果不十分である症例は、さらに抗ウイルス薬（アデホビル）の追加を原則とする。

【検討項目】非代償性肝硬変（黄疸・腹水・肝性脳症のいずれかを認める症例）における抗ウイルス療法の検討

○抗ウイルス療法の安全性と効果

○開始前の下記項目の評価

・生化学的マーカー

・ウイルスマーカー

・線維化マーカー

・生検（可能例）

・画像診断（肝の容量）

・栄養学的評価（筋肉量、脂肪量、その他）

○有効性および安全性を1ヶ月単位で検討する。

○有効性の総合評価を6ヶ月経過した時点で初期検討とする。

○有効例と無効例の治療効果の差異を検討する

（倫理面への配慮）

臨床研究の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、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研究を遂行する。

#### C. 研究結果

現時点においてはレトロスペクティブな検討により非代償性肝硬変における抗ウイルス療法の有効性を

検討した。平成 16 年から 19 年まで当院にて加療した B 型非代償性肝硬変症例 8 例（男性 5 例，女性 3 例，平均年齢 55 歳）。抗ウイルス剤はラミブジン 4 例，エンテカビル 4 例を使用し，2 例は経過中の break through hepatitis のためアデホビルを併用した。慢性肝炎急性増悪による肝不全は今回の検討では除外している。今回の平均使用期間は 19 ヶ月（4 - 43 ヶ月）である。開始時に全例中等度以上の腹水があり，肝性脳症の併発は 1 例に認めた。投与時において肝癌合併は 3 例認めている。投与開始時（平均）は Alb 2.8g/dl, PT 52%, T.Bili 3.5mg/dl, AST 83.0IU/dl, ALT 90.5IU/dl, plt 5.1 万/ul, HBV-DNA 6.5Log copy/ml, HBe 抗原陽性例は 4 例，HBe 抗体陽性例 4 例であり，genotype C を 5 例に認めた。肝予備能の評価としては全例 Child-Pugh C, 平均 10.8 点（10-13 点）であった。平成 19 年 10 月までの検討では 6 例生存し，2 例の死亡を認めている。1 例は門脈血栓症による肝不全死であり，もう 1 例はコントロール不良の肝癌死であった。生存例のうち腹水は 5 例で消失し 1 例は投与 1 年以上にもかかわらず現在も残存している。投与 6 ヶ月での治療効果（平均）は Alb 3.1g/dl, PT 58.0%, T.Bili 3.2mg/dl, AST 53.3IU/dl, ALT 35.9IU/dl, plt 6.6 万/ul, HBV-DNA 3.4Log copy/ml, Child-Pugh B 7.7 点まで改善を認めた。ウイルスはほぼ基準以下まで減少し，腹水およびアルブミン，蛋白合成能の改善を認めた。

#### D. 考察

- (1) 今回までに集積されている症例においては，抗ウイルス療法による副作用を初めとした問題は認められず，非代償性肝硬変症例においても安全に投与できることが確認された。
- (2) すべての投与症例においてウイルスは基準以下まで改善しており，抗ウイルス効果は慢性肝炎と比し遜色はなかった。
- (3) 今回の検討では 6 例の生存例のうち 5 例に改善を認めたものの，1 例が無効であった。現時点では症例の蓄積が少ないために有効性の差異の検討は難しいと考えられたが，ヒアルロン酸など若干高値であり肝硬変の組織的進行度が一つの因子と考えられた。

#### E. 結論

症例数が少ない検討ではあるが，非代償性肝硬変においても抗ウイルス療法が有効であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
別紙参照

#### 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

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  |
|-----------------------------------|--|----------------------------|-----|---------|------|
| Ogiso, T.<br>Nagaki, M. et al     | Granulocyte colony-stimulating factor impairs liver regeneration in mice through the up-regulation of interleukin-1beta                          | J Hepatol                  | 47  | 816-25  | 2007 |
| Takai, S.<br>Nagaki, M. et al     | Intrinsic resistance to TNF-alpha-induced hepatocyte apoptosis in ICR mice correlates with expression of a short form of c-FLIP                  | Lab Invest                 | 87  | 572-81  | 2007 |
| Satake, S.<br>Nagaki, M. et al    | Significant effect of hepatitis C virus specific CTLs on viral clearance in patients with type C chronic hepatitis treated with antiviral agents | Hepatol Res                | 37  | 524-530 | 2007 |
| Kuriyama, S.<br>Miwa, Y. et al    | Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease  | J Clin Biochem Nutr        | 40  | 116-122 | 2007 |
| Suetsugu, A.<br>Nagaki, M. et al  | Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells  | Biochem Biophys Res Commun | 351 | 820     | 2006 |
| Ando, N.<br>Shimizu, M. et al     | Expression of retinoid X receptor alpha is decreased in 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene-induced hepatocellular carcinoma in rats             | Oncol Rep                  | 18  | 879-84  | 2007 |
| Kanamori, T.<br>Shimizu, M. et al | Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells   | Cancer Sci                 | 98  | 431-7   | 2007 |
| Fukushima, H.<br>Miwa, Y. et al   | Oral branched-chain amino acid supplementation improves the oxidized/reduced albumin ratio in patients with liver cirrhosis                      | Hepatol Res                | 37  | 765-70  | 2007 |
| Wakahara, T.<br>Shiraki, M. et al | Nutritional screening with Subjective Global Assessment predicts hospital stay in patients with digestive diseases                               | Nutrition                  | 23  | 634-9   | 2007 |
| Nakaya, Y.<br>Okita, K. et al     | BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis  | Nutrition                  | 23  | 113-20  | 2007 |

# 厚生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

### 分岐鎖アミノ酸による肝における脂質代謝改善効果の解析

分担研究者 清家正隆 大分大学医学部消化器内科 診療准教授

研究要旨：分岐鎖アミノ酸（BCAA）は肝硬変症において用いられている治療薬であるが、最近ではBCAAによるインスリン抵抗性改善効果やBMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満を合併した肝細胞癌では肝癌の再発抑止効果が報告されている。C型肝炎では肝の脂肪化と発癌の関連性ととも、様々な代謝異常を伴うこと知られており、その是正はC型肝炎の治療では重要である。そこで今回、BCAAの脂質改善効果に注目し、肝・骨格筋・脂肪組織での脂肪酸の動態について検討した。その結果、肝では脂肪酸の取り込みが減少しており、脂肪酸の uncoupling protein (UCP-2) を介して脂肪酸の酸化が促進され、肝における脂肪蓄積が減少していることが示唆された。

#### A. 研究目的

分岐鎖アミノ酸の脂質代謝改善効果について、肝・骨格筋・白色脂肪組織の各臓器における動態を解析する。

#### B. 研究方法

(1)8週齢のC57BL/6Jを用い、45%HFD (high fat diet) を4週間摂食させたのち、4%BCAAを加え、2週間自由に摂食させた。BCAA添加群と非添加群において以下の項目で比較検討した。

評価項目：投与終了後の血清グルコース (BS)、インスリン値 (IRI)、血清中性脂肪 (TG)、遊離脂肪酸 (FFA)、組織中の脂肪酸合成・酸化マーカーとして CD36、uncoupling protein (UCP1-3)、PPAR- $\alpha$ 、Carnitine palmitoyl transferase I (CPT1)の評価をwestern blot法により行った。

#### (倫理面への配慮)

実験は大分大学医学部動物実験指針に基づいて行った。

#### C. 研究結果

##### (1)両群における体重と摂食量

両群で摂食量に有意差はなかった。体重はBCAA投与群で有意に低下していた。

(2)肝組織中の脂肪は、病理組織学的な検討で肝細胞内の脂肪的は明らかに改善し、組織含有中性脂肪量もBCAA投与群で明らかに減少していた。

##### (3)血清BS、IRI、TG、FFA

血糖、TG、FFAは両群に有意な差はなかった。しかし、血清IRIはBCAA投与群で有意に減少していた。

(3)血清adiponectine、leptinは両群で有意な差はなかった。

##### (4)各組織におけるCD36、UCP、PPAR $\alpha$ 、CPT1

肝ではCD36の発現が減少していた。CPT1に両群で有意な差はなかった。一方、PPAR $\alpha$ 、UCP2は有意に発現が増加していた。

骨格筋ではBCAA投与群で、組織中のTG量は減少し

ていた。また、CD36はBCAA投与群で発現が増強しており、PPAR $\alpha$ 、UCP3の発現も同様に増加していた。CPT1に両群で有意な差はなかった。

白色脂肪組織においてもTG量はBCAA投与群で減少していた。CD36やUCP2では有意な差はなかったがPPAR $\alpha$ はBCAA群で発現が増加していた。

#### D. 考察

(1)今回用いたモデルマウスでは、BCAA投与により体重の減少が見られ、血清中のIRIの低下が得られ、インスリン抵抗性改善が示された。

(2)肝ではBCAA投与群食でFFA transporterであるCD36の発現が抑制されていたため、FFAの取り込みが減少していることが示唆された。一方CPT1は変化なく、PPAR $\alpha$ やUCP2が発現していたことから、FFAの酸化はUCPを介して促進されていることが示唆された。その結果、肝の中性脂肪量減少していたものと考えられた。

骨格筋では肝での作用に加え、CD36の発現が亢進していたことから、FFAの取り込みが促進していることが示唆された。

脂肪組織では肝・骨格筋と異なってPPAR $\alpha$ の発現がみられたのみであった。

#### E. 結論

BCAAは肝硬変患者の血清アルブミン値を保ち、予後を改善することが知られている。最近ではインスリン抵抗性改善作用も報告されている。今回BCAAによる肝での脂質代謝改善作用を有することが示唆された。機序としてBCAAはFFAの肝への取り込みを抑制し、UCP2を介し脂肪酸の酸化を促進していた。C型肝炎ウイルスが肝の脂肪化を惹起し、肝発癌に関与していることが知られており、BCAAが肝脂肪化を抑制したことから、肝発癌の抑止にも有用であることが示唆された。

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

1) 清家正隆、吉松博信. プライマリ・ケア医のための  
NAFLD の診かた-非アルコール性肝疾患への対応-  
肝底護剤. 治療 ; 1685-1690. 2007

2) Mizuki Endo, Takayuki Masaki, Masataka Seike  
and Hironobu Yoshimatsu, TNF- $\alpha$  Induces Hepatic  
Steatosis in Mice by Enhancing Gene Expression of  
Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c  
(SREBP-1c). Exp Biol Med. 232(5):614-21. 2007

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

## 分担研究報告書

### 慢性 B 型肝炎に対する核酸アナログ治療における薬剤耐性に関する臨床研究

分担研究者 上野義之 東北大学病院消化器内科 講師

**研究要旨:**慢性 B 型肝炎に対する治療として、核酸アナログ製剤が本邦においても導入されており、治療法の選択肢が広がったが、同時に薬剤耐性の問題が新たに生じた。今回ラミブジンに対する耐性ウイルスの治療としてエンテカビルを投与された 4 名の患者に対する長期観察を行い、その結果ラミブジン耐性が確認された後に投与された場合は、高率にエンテカビル耐性が誘導される(4 例中 3 例 75%)ことを経験した。したがって、ラミブジン耐性ウイルスの治療としてはアデフォビルのほうが優れていた。

#### A. 研究目的

多剤薬剤耐性を生じない B 型肝炎ウイルスの治療法を確立するため、ラミブジン耐性ウイルスに対してエンテカビルを長期間投与し、その長期にわたる有効性を検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

2003 年 9 月から 2006 年 9 月の間に Lamivudine 耐性が認められた B 型慢性肝炎または肝硬変の症例に対し、Adefovir 併用もしくは Entecavir への切り替えを行なった 23 例のうち、治療法変更後 12 ヶ月以上経過観察し得た 16 例を対象とした。

Adefovir の併用を行なった症例を ADV 群とし、Entecavir へ切り替えた症例を ETV 群とした。

#### 研究結果

1. Lamivudine 耐性 B 型肝炎に対する Adefovir の併用と Entecavir への切り替えについて比較すると、HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率、HBeAg 陰性化率のいずれにおいても Adefovir 併用のほうが優れた治療効果を示した。
2. 現時点では Adefovir 併用群での耐性出現は 2 例に認められ(2/12, 16.7%), Entecavir 投与群では平均 3 年 6 ヶ月の観察期間で 75% (3/4) に Entecavir 耐性が認められた。
3. Lamivudine 耐性例における Entecavir 耐性の出現率は 2 年間で 9%と報告されているが、それ以上の長期投与により高率に耐性が出現する可能性が示唆された。
4. Adefovir 投与にても長期においては薬剤耐性が誘導される可能性があり、生涯にわたり核酸アナログ製剤による治療が必要な場合には AIDS における HAART 療法のようなカクテル療法が必要である可能性がある。

#### C. 考察

Entecavir は未治療例に対しては優れた抗ウイルス作用と低い耐性ウイルス出現率が報告されているが、Lamivudine 耐性例に対する長期投与においては Adefovir 併用のほうが薬剤耐性は少ないと考えられた。

#### 結論

D. 健康危険情報  
特になし

#### E. 研究発表

##### 英語論文

1. Nagasaki F, Niitsuma H, Ueno Y, Inoue J, Kogure T, Fukushima K, Shimosegawa T. The high incidence of the emergence of entecavir-resistant mutants among patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Tohoku J Exp Med* 2007;213:181-6.
2. Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, Nagasaki F, Inoue J, Kakazu E, Matsuda Y, Kido O, Nakagome Y, Kimura O, Obara N, Wakui Y, Iwasaki T, Shimosegawa T. Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterol* 2007;13:4394-7.
3. Kakazu E, Kanno N, Ueno Y, Shimosegawa T. Extracellular branched-chain amino acids, especially valine, regulate maturation and function of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2007;179:7137-46.
4. Mikami E, Kanno N, Ueno Y, Shimosegawa T. Retrospective evaluation of tumor-mass-reduction therapy for the prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2007;1:460-469.

## 学会発表

1. 嘉数英二, 上野義之, 菅野記豊, 福島耕治, 山極洋子, 長崎太, 小暮高之, 井上淳, 松田泰徳, 城戸治, 中込悠, 木村修, 泡瀧賢, 小原範之, 岩崎隆雄, 下瀬川徹. C型肝硬変患者のBDCA1陽性樹状細胞機能に対する細胞外分岐鎖アミノ酸(BCAA)の影響について. 第43回日本肝臓学会総会 2007;48:A126.
2. 井上淳, 上野義之, 長崎太, 新妻宏文, 泡瀧賢, 小原範之, 木村修, 城戸治, 中込悠, 嘉数英二, 松田泰徳, 小暮高之, 山極洋子, 福島耕治, 岩崎隆雄, 下瀬川徹. 集団発生した劇症肝炎患者から得られたHBV株の検討. 第43回日本肝臓学会総会 2007;48:A148.
3. 泡瀧賢, 小林光樹, 小原範之, 木村修, 中込悠, 城戸治, 松田泰徳, 嘉数英二, 井上淳, 小暮高之, 長崎太, 山極洋子, 福島耕治, 岩崎隆雄, 上野義之, 下瀬川徹. C型肝炎ウイルス由来の抗原による末梢血FOXP3細胞誘導の検討. 第43回日本肝臓学会総会 2007;48:A197.
4. 小林光樹, 泡瀧賢, 上野義之, 千哲三, 下瀬川徹. 健診受診者における高血糖とHCV抗体陽性率の関連について. 第43回日本肝臓学会総会 2007;48:A199.
5. 小原範之, 福島耕治, 上野義之, 山極洋子, 長崎太, 小暮高之, 井上淳, 松田泰徳, 嘉数英二, 城戸治, 中込悠, 泡瀧賢, 木村修, 岩崎隆雄, 下瀬川徹. 慢性肝疾患におけるUS elastographyおよび線維化指標の肝線維化予測に対する有用性の比較検討. 第43回日本肝臓学会総会 2007;48:A249.
6. 長崎太, 上野義之, 新妻宏文, 井上淳, 小原範之, 木村修, 泡瀧賢, 中込悠, 城戸治, 嘉数英二, 松田泰徳, 小暮高之, 山極洋子, 福島耕治, 岩崎隆雄, 下瀬川徹. Entecavirはnaive例では第一選択であるが、lamivudine耐性例では必ずしも第一選択ではない. 第43回日本肝臓学会総会 2007;48:A255.

7. 小暮高之, 川岸直樹, 上野義之. 肝移植医療における内科医、外科医の連携 肝移植医療における肝臓内科医の積極的な参加が移植成績を向上させる. 肝臓 2007;48:A328.
8. 長崎太, 上野義之, 下瀬川徹. 症例から学ぶ急性肝不全 化学療法により発症したHBV関連急性肝不全症例. 第11回日本肝臓学会大会 2007;48:A362.
9. 近藤泰輝, 上野義之, 小林光樹, 下瀬川徹. リンパ球指向性C型肝炎ウイルスの存在と治療抵抗性への関与について. 肝臓 2007;48:A398.
10. 井上淳, 上野義之, 長崎太, 小暮高之, 福島耕治, 新妻宏文, 下瀬川徹. 当院におけるadefovirおよびentecavirの長期投与成績. 第11回日本肝臓学会大会 2007;48:A402.
11. 小原範之, 上野義之, 福島耕治, 中込悠, 木村修, 城戸治, 松田泰徳, 嘉数英二, 井上淳, 小暮高之, 長崎太, 下瀬川徹. US elastographyと各種非観血的線維化指標の比較. 第11回日本肝臓学会大会 2007;48:A450.

## F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特許取得 1件申請中

1. 【発行国】日本国特許庁(JP)申請中

【国際公開番号】申請中

(発明整理番号 P20050388-00JP00

【申請年月日】平成18年3月7日(2006. 3. 7)

【発明の名称】肝硬変予防・治療剤 分岐鎖アミノ酸による樹状細胞機能活性化

症候群の予防・治療剤および予防・治療方法の提供

2. 実用新案登録

3. その他

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表



IV. 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<br>鈴木文孝<br>熊田博光 | 抗ウイルス療法の安全性と治療効果                        | 岡上 武<br>小俣政男<br>林 紀夫<br>熊田博光 | コンセンサス肝疾患2007                   | 日本メディカルセンター     | 東京  | 2007 | 110-115   |
| 池田健次<br>熊田博光         | 肝発癌予防                                   | 林 紀夫<br>日比紀文<br>上西紀夫<br>下瀬川徹 | Annual Review 消化器2007           | 中外医学社           | 東京  | 2007 | 123-128   |
| 熊田博光                 | はじめに                                    | 熊田博光                         | B型慢性肝炎のマネジメント(改訂版)              | 医薬ジャーナル社        | 大阪  | 2007 |           |
| 池田健次<br>熊田博光         | 肝臓病とQOL                                 |                              | 臨床看護                            | ヘルス出版           | 東京  | 2007 | 1801-1804 |
| 熊田博光                 | 肝疾患の病態と最新の治療                            | (財) 日本薬剤師研修センター              | 新カリキュラム対応研修 講義 研修テキスト 肝疾患       | (財) 日本薬剤師研修センター | 東京  | 2007 | 1-28      |
| 鈴木義之<br>熊田博光         | lamivudine長期投与の効果と変異ウイルス対策              | 岡上 武<br>小俣政男<br>林 紀夫<br>熊田博光 | コンセンサス肝疾患2007                   | 日本メディカルセンター     | 東京  | 2007 | 27-32     |
| 鈴木義之<br>熊田博光         | C型慢性肝炎                                  |                              | 必携 女性の医学-外来で役立つ実践ガイド            | 永井書店            | 大阪  | 2007 | 486-490   |
| 鈴木義之<br>熊田博光         | B型慢性肝炎に対する経口ウイルス薬の投与はいつまで必要か?           | 跡見 裕<br>上村直美<br>白鳥敬子<br>正木尚彦 | 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス          | 文光堂             | 東京  | 2007 | 2-5       |
| 伊藤義人<br>橋本宏明<br>岡上 武 | C型肝炎治療のコンセンサス。2) ALT持続正常者の病態と抗ウイルス療法の適応 | 岡上 武<br>小俣政男<br>林 紀夫<br>熊田博光 | コンセンサス肝疾患、B型肝炎・C型肝炎の治療          | 日本メディカルセンター     | 東京  | 2007 | 139-143   |
| 泉 並木                 | 肝庇護療法                                   | 泉 並木                         | 肝臓病診療ゴールデンハンドブック                | 南江堂             | 東京  | 2007 | 209-213   |
| 清家正隆                 | 胸水・腹水注入療法の実際                            | 池田健次                         | 肝癌-ラジオ波凝固療法-そのノウハウとエビデンス. 池田健次編 | 診断と治療社          | 東京  | 2007 | 154-158   |
| 清家正隆                 | 部分的脾動脈塞栓療法併用RFAの実際                      | 池田健次                         | 肝癌-ラジオ波凝固療法-そのノウハウとエビデンス        | 診断と治療社          | 東京  | 2007 | 180-183   |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名                        | 巻号 | ページ     | 出版年  |
|--|---|-----------------------------|----|---------|------|
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .        | Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis.  | Hepatology                  | 46 | 1357-64 | 2007 |
| Arase Y, Ikeda K, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitou S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Koyama R, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> . | Long-Term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.  | Intervirolology             | 50 | 16-23   | 2007 |
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .        | 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 | 403-10  | 2007 |
| Arase Y, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .             | Long-Term presence of HBV in the sera of chronic hepatitis b patients with HBsAg Seroclearance.   | Intervirolology             | 50 | 161-65  | 2007 |
| Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Sezaki H, Akuta N, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .                        | Factors associated with the virological response of Lamivudineresistnt hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine.  | Journal of Gastroenterology | 42 | 368-74  | 2007 |
| Kawaoka T, <u>Suzuki F</u> , Akuta N, Suzuki Y, Arase Y, Sezaki H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .                     | Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis B infection.  | Journal of Gastroenterology | 42 | 395-401 | 2007 |

| 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, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H.            | Selection of a virus strain resistant to entecavir in a nucleoside-naïve patient with hepatitis B of genotype H.   | Journal of Clinical Virology | 39 | 149-52    | 2007 |
| Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H.              | Prolonged-Interferon therapy reduce hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.  | Journal of Medical Virology  | 79 | 1095-1102 | 2007 |
| Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Kumada H.  | Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy.  | Hepatology Research          | 37 | 661-66    | 2007 |
| Suzuki F, Kumada H.  | Interferon and lamivudine monotherapy on chronic hepatitis B in Japan.   | Hepatology Research          | 37 | S42-S46   | 2007 |
| Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.                                     | Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. | Hepatology Research          | 37 | 787-92    | 2007 |
| Hasegawa E, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.                         | Efficacy and anticarcinogenic activity of interferon for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis in patients with genotype 1b low viral load or genotype 2.                  | Hepatology Research          | 37 | 793-800   | 2007 |
| Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H. | Loss of hepatitis B surface antigen from the serum of patients with chronic hepatitis treated with lamivudine.   | Journal of Medical Virology  | 79 | 1472-77   | 2007 |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                             | 巻号  | ページ     | 出版年  |
|--|--|----------------------------------|-----|---------|------|
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .                      | Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.         | Journal of Medical Virology      | 79  | 1686-95 | 2007 |
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .                      | Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. | Intervirolgy                     | 50  | 361-68  | 2007 |
| Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, <u>Suzuki F</u> , <u>Kumada H</u> ,              | Successful treatment of an Entecavir-resistant hepatitis B virus variant.  | Journal of Medical Virology      | 79  | 1811-17 | 2007 |
| Chihara E, Arase Y, Ikeda K, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> . | Prologed Hepatitis after acute infection with genotype H hepatitis B virus.  | Internal Medicine                | 46  | 1847-51 | 2007 |
| Ikeda K, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, <u>Kumada H</u> .                         | Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active hepatitis C.                            | Hepatology Research              | 37  | 287-93  | 2007 |
| Kawamura Y, Ikeda K, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, <u>Kumada H</u> .             | Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C.  | The American Journal of Medicine | 120 | 1034-41 | 2007 |
| Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, <u>Kumada H</u> , Hayashi N, Sakai T.  | Virolongical response in patinets with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load.  | Clin Drug Invest                 | 28  | 9-16    | 2007 |