

(7/74)、副作用中止率は 2.3% (2/74) であった。投与開始後 1 週目の HCVRNA 陰性化得られた症例は 77.6% (38/49) であり、そのうち 94.7% (36/38) に SVR が得られた (図 2)。

D. 考察

C 型肝炎患者は高齢化しており、糖尿病や高血圧など合併症を伴っている症例が多く、安全で効果的な治療が求められている。治療ガイドラインでは低ウイルス量症例には IFN 単独療法が推奨されている。今回、高齢者においても、低ウイルス量症例では、IFN  $\beta$  の単独療法が減量率や中止症例が少なく、しかも効率に SVR が得られることが示され、ガイドラインの妥当性が示唆された。

さらに、各群で SVR に差がないこと、投与開始後 1 週目の HCVRNA 陰性が得られた症例では、8 週連投で十分な治療効果が得られることが示唆された。1 週目の HCVRNA が陰性化しない例では投与期間延長や他の薬剤への変更を考慮する必要があるが、投与開始後 2 週目で HCVRNA 陰性化が得られない場合、治癒は困難であることが示唆された。

E. 結論

低ウイルス量 C 型慢性肝炎症例に対して IFN  $\beta$  単独療法は安全で、さらに投与後 1 週目の HCVRNA 陰性化が SVR 予測に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

<効果予測：HCV陰性化時期とSVRの関係>

※63例中、1週目データのある49例

投与1週目HCV	SVR	NR	$\rho$ 値
(-)	94.7%(36/38)	5.3%(2/38)	$\rho=0.0007$
(+)	45.5%(5/11)	54.5%(6/11)	

※63例中、2週目データのある29例

投与2週目HCV	SVR	NR	$\rho$ 値
(-)	84.0%(21/25)	16.0%(4/25)	$\rho=0.0029$
(+)	(0/4)	100%(4/4)	

Chi-square test

図 2 効果予測

SVR率

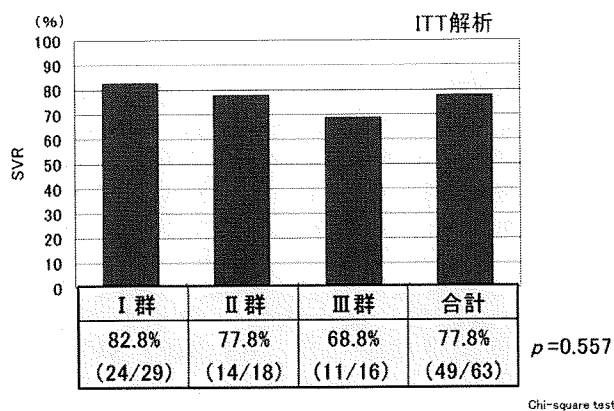


図 1 各群での SVR 率

# 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

### HCV genotype 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測因子の検討

研究分担者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

研究要旨：2型高ウイルス量C型慢性肝炎(CH-C)に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法における治療効果とウイルス学的著効（SVR）に寄与する因子を検討した。対象は治療効果判定が可能なHCV genotype 2型C型肝炎患者135例。初回治療例におけるSVR率は74%、再治療例のSVR率が64%（ITT解析）。投与4週でのHCV RNA陰性化（RVR）例でのSVR率は91%であり、RVRに至らなかった症例と比較し有意にSVR率が高かった（ $P<0.01$ ）。SVRに寄与する因子を多変量解析した結果、年齢が若いこと、Peg-IFN adherence $>80\%$ であることがSVRに対する独立した寄与因子であった。

#### 共同研究者

日浅陽一 愛媛大学 講師  
小西一郎 愛媛大学 特任講師  
徳本良雄 愛媛大学 特任講師

#### A. 研究目的

2型高ウイルス量C型慢性肝炎(CH-C)に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法が可能になり、約8割の症例にウイルス学的著効（SVR）が得られるようになった。一方、SVRが得られない症例もあり、SVRに寄与する因子の同定が今後の方針の決定に大きな影響を及ぼすと考えられる。そこで我々は2型高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対する、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に及ぼす因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

#### B. 研究方法

対象は2005年12月から2008年10月に当院及び関連施設でペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行したHCV genotype 2型C型肝炎患者171例のうち治療効果判定が可能であった135例。

インターフェロン治療効果とSVRに寄与する因子について検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究の治療は、C型肝炎に対して医療保険で認められている標準的治療法である。患者データ回収、分析については臨床倫理委員会に承認された上で、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に配慮し遂行した。

#### C. 研究結果

患者背景を表1に示す。年齢の中央値は59歳、男性が53%、HCV genotypeが調べられた症例ではGenotype 2a 81%、2b 19%、インターフェロン治療歴があるものが21%であった。

次に、インターフェロン治療歴別の治療効果を図1に示す。初回治療例におけるSVR率は74%、再治療例のSVR率が64%であった（ITT解析）。

性別 (M/F)	70/65
年齢 (中央値)	59 (27-74)
AST (IU/L)	49 (15-350)
ALT (IU/L)	61 (8-701)
$\gamma$ -GTP (IU/L)	35 (6-380)
Alb (mg/dl)	4.2 (3-5)
Plt. (万/mm <sup>3</sup> )	16.5 (7-35.9)
F (0/1/2/3/4/未検)	2/54/38/25/4/12
A (0/1/2/3/未検)	2/55/49/17/12
HCV genotype (2a/2b/未検)	70/16/49
HCV-RNA (KIU/mlに換算)	1575 (5->5000)
IFN治療歴 (初回治療/再治療)	107/28

表1. HCV genotype 2型患者背景 (n=135)

インターフェロン治療効果別のHCV RNA陰性化時期を図2に示す。初回治療では投与4週でのHCV RNA陰性化（RVR）率は61%であったが再治療例では43%とやや低い傾向があった。

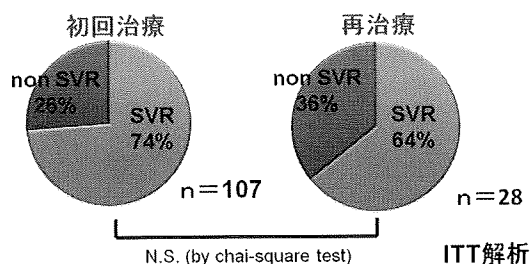


図1. HCV genotype 2型に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法のSVR率

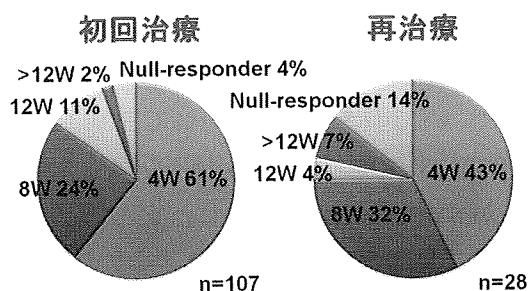


図2. HCV genotype 2型に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法のHCV陰性化時期

次に、HCV RNA 陰性化時期別の SVR 率を図 3 に示す。RVR 例での SVR 率は 91%と高率であるが、8w 60%、12w 40%と SVR 率は低下し、HCV RNA 陰性化時期、特に RVR を達成することが SVR 達成に必要な因子であった。RVR 症例と RVR に至らなかった症例では有意に RVR 症例で SVR 率が高かった (P<0.01)。

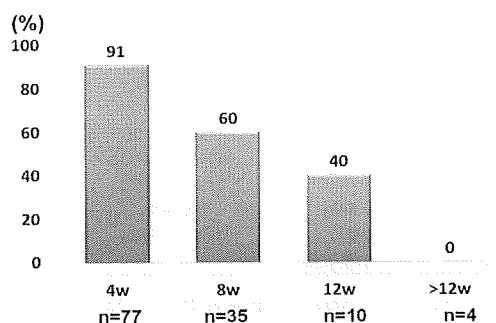


図3. HCV genotype 2型に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法におけるHCV-RNA陰性化時期とSVR率

	P値	OR	信頼区間
年齢	0.003	1.084	1.028-1.143
Peg-IFN adherence (80%以上)	0.016	3.820	1.286-11.342

投入変数: 年齢、性別、ALT、γ-GTP、Alb、Plt、Hb、HCV-RNA量、Peg-IFN adherence、RBV adherence、IFN初回/再治療

表2. HCV genotype 2型症例のSVRに寄与する因子 (多変量解析)

HCV genotype 2 型に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法において SVR に寄与する因子を年齢、性別、ALT、γ-GTP、Alb、Plt、Hb、HCV-RNA 量、Peg-IFN adherence、RBV adherence、IFN 初回/再治療を投入変数として多変量解析した。その結果、年齢が若い(60 歳未満)、Peg-IFN adherence>80% であることが SVR に対する独立した寄与因子であった (表 2)。また、対象における治療中止率は 8%、ペグインターフェロンを減量した症例は 24%、RBV を減量した症例は 39%にみられた。

#### D. 考察

今回の検討により HCV genotype 2 型に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法においてペグインターフェロンの adherence を 80%以上に保つことが SVR 達成に重要であることが明らかになった。一方、RBV の adherence は治療効果規定因子として抽出されなかった。AASLD のガイドラインにおいては RBV 800 mg/body/day の固定用量が推奨され、それ以上の高容量 RBV 投与が治療効果を改善しないことが報告されている。本検討の結果と矛盾しない結果と思われる。

HCV genotype 2 に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法は RVR 例で SVR 率が明らかに高いことから、RVR 例に対する治療期間の短縮がいくつかの施設で検討されている。しかしながら 24 週投与と比べ、16 週投与では有意に再発率が高いとの報告もあり、治療期間の短縮については更なる検討が必要である。

一方、RVR を達成できない症例では、治療効果を上げるために、今後新たな治療戦略が必要であると考えられる。本検討の結果から、ペグインターフェロンの adherence を十分確保することが SVR 達成に重要であるが、さらなる治療法の改善策として、治療期間の延長が有効であると考えられる。本検討では RVR に至らなかった症例における長期投与例がなく、投与期間の延長による SVR 率の改善については解析できなかった。2 型高ウイルス量症例に対する長期投与の治療効果については、evidence が十分ではなく、今後全国の多施設による多数例での前向きな検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

HCV genotype 2 型に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法において、ペグインターフェロンの adherence を 80%以上に確保することが SVR 達成に重要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

1) 渡辺崇夫、小西一郎、道堯浩二郎、清家裕貴、岡田真一、宮岡弘明、中西征司、堀池典生、上甲康二、日浅陽一、恩地森一 HCV genotype 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測因子の検討 第 92 回日

本消化器病学会四国支部例会 2009.11 松山

2) 日浅陽一、上甲康二、道堯浩二郎 Genotype 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測因子の検討 第 38 回日本肝臓学会西部会 2009.12 米子

3) Yoichi Hiasa, Yoshio Tokumoto, Morikazu Onji, et al. Decrease of SOCS-3 by ME3738 contributes to its synergistic anti-HCV effects when combined with type I interferon. The 60<sup>th</sup> annual meeting of the American Association for the Study of Liver Disease 2009.10 Boston

## 2. 論文発表

1) Konishi I, Hiasa Y, Onji M et al. Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29:1194-1201.

2) Michitaka K, Hiasa Y, Onji M et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2010;45:86-94.

## 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（肝炎分野）

## 分担研究報告書

### Genotype 2 型 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用治療

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科・准教授

研究要旨：1 型高ウイルス量の C 型肝炎症例に対する PEG-IFN と Ribavirin 併用療法においては、十分な薬剤投与量の確保が治療効果の向上に重要である。2 型症例において、背景因子や HCV-RNA 陰性化時期とともに、薬剤投与量が治療効果に与える影響を、OLF で開始登録をした 250 例の治療成績から解析を行った。その結果、著効には血小板数および RVR（治療開始後 4 週までの HCV-RNA 陰性化）が寄与しており、著効および RVR の獲得には PEG-IFN、Ribavirin いずれの薬剤投与量も関与していなかった。また、HCV-RNA 陰性化時期が遅くなるのに従って著効率の低下が認められたが、陰性化時期が同じであれば薬剤投与量に関係なくほぼ同等の著効率が得られた。特に RVR 症例においては、治療開始後 5 週以降の薬剤投与量が PEG-IFN 0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  未満、もしくは Ribavirin 8  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  未満であっても各々 90% 以上の著効率が得られており、副作用で治療忍容性が低い症例においては治療効果の低下なく薬剤減量し得る可能性が示唆された。

#### 共同研究者

林 紀夫 大阪大学消化器内科学 教授  
平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師  
小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学  
井上裕子 大阪大学消化器内科学

#### A. 研究目的

Genotype 2 型の C 型肝炎症例に対する標準的な抗ウイルス治療は PEG-IFN $\alpha$  と Ribavirin の併用 24 週投与であり、本治療により約 80% の症例において著効を得ることが可能であると報告されている。その一方で、本治療に伴って多くの症例で多種多様な副作用症状が出現することが知られており、治療効果を維持しながら治療負担を軽減することは今後の重要な課題の一つである。Genotype 1 型高ウイルス量症例にお

ける検討で、PEG-IFN 用量依存的に early virological response (EVR) 率が高率となり、Ribavirin 用量依存的に治療後の再燃が低率となることがこれまでに明らかになってきた。従って、治療効果の向上には一定量以上の薬剤投与量を確保することが必要である。Genotype 2 型症例において、背景因子や HCV-RNA 陰性化時期とともに、薬剤投与量が治療効果に与える影響について検討することを目的として後向き解析を行った。

#### B. 研究方法

Osaka Liver Forum において PEG-IFN $\alpha$ 2b/Ribavirin 治療を開始登録された genotype 2 型 C 型肝炎症例の中から、投与終了後 24 週の経過観察が終了した 250

例（男性 110 例、女性 140 例、年齢 54.0 ± 12.4 歳）を抽出し、今回の解析対象とした。HCV-RNA の消失についてはアンプリコア定性法で検討した。薬剤投与量については PEG-IFN、Ribavirin とともに、症例ごとに治療期間中の薬剤総投与量を治療開始前の体重で割った平均投与量を計算し、これを検討に用いた。

### C. 研究成果

250 例中、治療完遂したのは 213 例であり、その著効率は 75% (160/213) であった。多変量解析による著効に寄与する因子の検討では、血小板数(オッズ比 1.068、 $p=0.045$ ) および治療開始後 4 週目までに HCV-RNA が陰性化する rapid virological response (RVR) (オッズ比 11.251、 $p<0.0001$ ) のみが有意な因子であり、薬剤投与量は関与していなかった。さらに、多変量解析による RVR に寄与する因子の検討においても、有意な因子は年齢 (オッズ比 0.648、 $p=0.002$ ) および治療開始前 HCV-RNA 量 (オッズ比 0.964、 $p<0.0001$ ) であり、薬剤投与量は関与していなかった。

次に、HCV-RNA が陰性化した症例を対象に、HCV-RNA 陰性化時期ならびに薬剤投与量別の著効率について検討を行った。HCV-RNA 陰性化時期別の著効率は、1-4 週陰性化例で 92% (122/133)、5-8 週陰性化例で 64% (37/58)、9-24 週陰性化例で 14% (1/7) と陰性化時期が遅くなるにつれて低下したが、薬剤投与量別の著効率は、PEG-IFN に関しては  $<0.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  投与例で 89% (24/27)、 $0.9-1.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  投与例で 73% (11/15)、 $1.2-1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  投与例で 79% (85/107)、 $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$

投与例で 82% (40/49) と 4 群間に差は認められず、Ribavirin 投与量に関しても  $<8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与例で 80% (24/30)、 $8-10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与例で 80% (40/50)、 $10-12 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与例で 82% (68/83)、 $\geq 12 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与例で 79% (27/34) とやはり薬剤投与量に関係なくほぼ同等であった。特に、RVR が得られた症例における著効率は、PEG-IFN の最低投与量群 (平均  $0.77 \pm 0.10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ ) で 100% (19/19)、Ribavirin の最低投与量群 (平均  $6.9 \pm 0.90 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) で 94% (17/18) といずれも高率であった。さらに、RVR が得られた症例を対象に、治療開始後 4 週までと 5 週以降の薬剤投与量と著効率との関連についても検討を行った。PEG-IFN 投与量に関しては、RVR が得られた後、投与量を  $0.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  未満まで減量した 23 例中 22 例 (96%) で著効が得られ、Ribavirin に関しても同様に、RVR 後投与量を  $8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  未満まで減量した 23 例中 22 例 (96%) で著効が得られた。

### D. 考察と結論

これまでの大規模研究の結果から、genotype 2 型症例においては PEG-IFN/Ribavirin 併用 24 週投与により高率に著効が得られることが明らかになってきたため、近年この高い治療成績を維持しながら、薬剤総投与量を減量し、治療負担を軽減する試みが行われている。薬剤総投与量を減らすためには、大きく分けて 2 つの方法が考えられる。1 つは治療期間の短縮であり、もう 1 つは 1 回の投与量の減量である。当初、RVR が得られた症例に対し治療期間を短縮する検討が多数行われた。

しかしながら、治療期間を短縮することにより治療後の再燃が高率となり、その結果著効率が低下するという報告が相次いだため、全ての2型症例に対して一律に治療期間を短縮することは現時点では勧められていない。今回の検討は、1回当たりの薬剤投与量に着目し、その治療効果に与える影響について解析を行ったものである。検討の結果 genotype 2 型症例において、PEG-IFN および Ribavirin の投与量は、RVR ならびに著効のいずれの獲得にも影響しておらず、特に RVR が得られた症例に対しては、その後の薬剤投与量を減量しても、90%以上の症例で著効が得られることが判明した。よって RVR 症例においては、副作用により治療忍容性が低い場合、薬剤減量により治療完遂することで従来と変わらない治療効果を維持できる可能性が示唆された。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T and Hayahsi N. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN  $\alpha$ -2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN  $\alpha$ -2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 16: 578-585, 2009.
2. Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T and Hayahsi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 16: 586-594, 2009.
3. Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T and Hayahsi N. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat*, in press.

##### 学会発表

The 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases  
October 30-November 3, 2009 Boston, Hynes Convention Center

- FACTORS AFFECTING EFFICACY IN PATIENTS WITH GENOTYPE 2 CHRONIC HEPATITIS C TREATED BY PEGYLATED INTERFERON ALPHA-2B AND RIBAVIRIN: REDUCING DRUG DOSES HAS NO IMPACT ON RAPID AND SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSES. Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hoshui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T and Hayahsi N.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



# 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

### 肝癌治療後の C 型肝炎への IFN 治療効果

研究協力者 野村秀幸 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 診療部長

研究要旨：肝癌根治後も再発が多くみられる C 型肝炎関連肝細胞癌にインターフェロン（IFN）治療を行い、再発および生命予後の改善について検討した。九州大学第一内科とその関連施設で検討を行った。対象は最大腫瘍径が 3cm 以下の 60 例、平均年齢 61.4 歳であった。PEG-IFN/RBV 併用 31 例、IFN 単独療法 30 例であった。それぞれの SVR 率は、35.7%と 33.9%であった。1 型・高ウイルス症例の SVR 率はそれぞれ 30.4%、8.3%であった。再発に寄与する因子は肝癌治療回数と血小板数であった。血小板数 15 万以上では再発率は有意に低かった（ $p=0.004$ ）。SVR、非 SVR 別の再発率の差はなかった。生命予後では、SVR と非 SVR では SVR が有意に生存率が高かった（ $p=0.003$ ）。肝癌治療後の IFN 療法は、SVR を達成する事により生命予後が改善できた。

#### 共同研究者

谷本博徳	新小倉病院肝臓内科	医長
山下信行	新小倉病院肝臓内科	部長
高橋和弘	浜の町病院肝臓内科	部長
河野聡	北九州医療センター	医長

有無は問わない。

対象症例 60 例中 48 例が男性であり、平均年齢は、61.4 歳であった。セロタイプ 1 型は 44 例、2 型は 12 例、不明は 5 例であった。治療前の検査では、ALT: 71 IU/L、Alb: 3.9 g/dL、Hb: 14.0 g/dL、血小板数: 12.3 万 /  $\mu$ L、AFP: 44.5ng/mL、PIVKA II: 20.7mAU/mL であった。肝癌治療（RFA/TAE/PEIT/手術）は、それぞれ（36/5/11/14）であった。肝癌治療回数（初回/複数回/不明）は、それぞれ（35/24/2）であった。腫瘍個数は単発 37、多発 23 であった。PEG-IFN/RBV 群は 1 型が多く（82.1%）、IFN 単独群は 2 型が多かった（39.3%）。単変量解析及び多変量解析は COX 比例ハザードモデルを用い、IFN 治療効果別の再燃率、生存率は Kaplan-Meier（ログランク・テスト）を用いて解析した。

#### A. 研究目的

治療技術の進歩により、肝癌患者の生命予後は改善してきたが、肝癌根治後も高い再発率がみられる。C 型肝炎関連肝細胞癌治療後にインターフェロン（IFN）治療を行い、肝癌再発予防及び生命予後改善に及ぼす効果を多施設間で検討した。

#### B. 研究方法

1995 年から 2008 年 5 月までに、九州大学第 1 内科学を中心とした関連病院が参加する福岡肝疾患治療研究会の 13 施設で登録された C 型肝炎関連肝細胞癌の治療後にインターフェロン（以下 IFN）治療を導入した 80 例を登録し、腫瘍最大径 3cm 以下の 60 例を対象とした。

なお、対象症例は以下の条件を満たす症例とした。1) C 型肝炎関連肝細胞癌であること。2) 肝細胞癌治療前の状態については進行度（stage）分類\*に基づく stage III までであること（\*：原発性肝癌取扱い規約 2000 年 11 月【第 4 版】）。3) 年齢 75 歳以下で、切除術もしくはラジオ波焼灼術、経皮的エタノール注入療法、動脈塞栓術などにより肝癌治療を行い、CT および MRI にて完治が確認されていること。4) 肝細胞癌治療後の経過が良好であり、治療後インターフェロン単独療法もしくは、PEG-IFN/RBV 併用療法が可能であること。5) 肝癌治療前のインターフェロン療法の

#### C. 研究結果

IFN 治療成績：IFN 治療成績は、Genotype 別に著効率（SVR）が判定できた 56 例の内、PEG-IFN/RBV 併用群は 28 例、IFN 単独群は 28 例であった。併用群の全体の SVR 率は 35.7%であり、うち 1 型・高ウイルス症例の SVR 率は 30.4%であった。単独群の全体の SVR 率は 33.9%であり、1 型・高ウイルス症例の SVR 率は 8.3%と低かったが、1 型・高ウイルス症例以外の SVR 率はそれぞれ 75.0%と 54.5%とであった。

肝癌初回再発の因子について：肝癌初回再発に関わる因子は、単変量解析では、腫瘍個数（ $p=0.0297$ ）、血小板数（ $p=0.0079$ ）、PIVKAII 値（ $p=0.0242$ ）が有意な変数であった。多変量解析では、肝癌治療回数（ $p=0.0764$ ）、血小板数：15 万以上（ $p=0.0173$ ）が有意であった。IFN 治療効果別の肝癌初回再発率（Kaplan-Meier 法：ログランク・テスト）で

は SVR 群と非 SVR 群では差はみられなかった。生命予後に関わる因子について：生命予後に関わる因子は、単変量解析では、IFN 治療効果 (SVR/非 SVR) ( $p=0.0178$ )、性別 ( $p=0.0054$ )、血小板数 ( $p=0.0046$ ) が有意な変数であった。IFN 治療効果別の肝癌初回再発率 (カプランマイヤー法：ロングランク・テスト) では、SVR 群と非 SVR 群では、SVR 群が非 SVR 群に比べ有意に生存率が高かった ( $p=0.0031$ )。まとめ：初回再発率は治療開始前の血小板数の低い症例 (15 万以下) で高かった。今回の検討では IFN 治療効果別の再発に対する影響は確認できなかったが、肝癌治療後の IFN 療法は、SVR を達成する事により生命予後が改善できた

#### D. 考察

今回の検討では、1 型・高ウイルス症例へは PEG-IFN/RBV 治療が多くその SVR 率は 35.7% であった。一方、IFN 単独療法では、SVR 率は 8.3% と低かった。その他の症例 (1 型・高ウイルス症例以外) では、IFN 単独治療が多かった。それぞれの SVR 率は 75.% と 54.5% と高かった。C 型慢性肝炎への IFN に比べ SVR 率が低かったものの 1)、対象症例に肝硬変症例や肝障害の進展症例が多く含まれていること、平均年齢が 61.4 歳と高齢者が多かったことを考慮すると良好であると思われた。Ikeda らの報告では、癌肝手術後に IFN  $\beta$  を用いて肝癌再発と IFN 治療効果について検討を行っているが、IFN 治療群からの初回肝癌再発が抑制されていた。また、Mazzaferro らの報告では、肝癌手術後に 1 年間の IFN  $\alpha$  による治療を行うと、治療後 2 年後以降に IFN 非治療群に比べ有意に再発を抑制できたと述べている。今回の我々の検討では、多施設間の検討であり、また、肝癌治療方法は RFA、TACE、手術など種々であった。また、IFN 非治療群のコントロール群は想定していなかったために、コントロール群との比較はできなかった。肝癌治療後の IFN 治療において、初回再発の要因としては、単変量解析では、腫瘍个数、血小板数、PIVKaII が有意な因子であった。多変量解析では、治療回数と血小板数が有意な因子であった。SVR 症例と非 SVR 症例との間では、有意差はみられなかった。有意差がみられなかった理由としては、今回の検討では、多施設間の検討である、肝癌治療方法が RFA、TACE、手術など種々であった等によるのか、肝癌治療後 1 年以内の再発率が高いので、有意差がみられなかったのではと思われる。生命予後に関する検討では、多変量解析において、IFN 治療効果、性別、血小板数等が独立した有意な因子であった。特に IFN 治療効果では、SVR 群が非 SVR 群に対して生存率が有意に高かった。つまり、SVR になることで HCV が陰性化し、尚かつ、肝機能が改善することにより、再発してもより積極的な追加治療ができることなどが関与しているものと思われた。

#### E. 結論

C 型肝炎関連肝細胞癌治療後に IFN 治療を行った。IFN 治療効果別の再発に対する影響は確認できなかったが、肝癌治療後の IFN 療法は SVR を達成する事により生命予後が改善できた。

#### 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) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Ishibashi H. Impact of early viral kinetics on pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin therapy in Japanese patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 16: 346-351, 2009.

2) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Higashi M, Ishibashi H. Effective prediction of outcome of combination therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin in Japanese patients with genotype-1 chronic hepatitis C using early viral kinetics and new indices. *J Gastroenterol.* 44: 338-345, 2009.

##### 2. 学会発表

1) 野村秀幸、谷本博徳：2 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン治療早期の viral kinetics の有用性。第 45 回日本肝臓学会総会 (神戸) 6 月, 2009.

#### 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。

#### 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
瀬崎ひとみ 熊田博光	C型肝炎型治療ガイドライン	銭谷幹男 八橋 弘 柴田 実	C型肝炎のベスト治療インターフェロンを中心に	医学書院	東京	2009	41-44
芥田憲夫 熊田博光	Q7 C型肝炎ウイルスのリアルタイムPCR法の導入でどのような点が有用となるのか？		肝臓病診療 こんなときどうするQ&A	中外医学社	東京	2009	155-156
八辻寛美 熊田博光	Q16 HBV核酸アナログ製剤の breakthroughにはどのように対処すればよいのか？		肝臓病診療 こんなときどうするQ&A	中外医学社	東京	2009	56-60
八辻寛美 熊田博光	Q17 一度はじめたHBV核酸アナログ製剤を終了することは可能か？		肝臓病診療 こんなときどうするQ&A	中外医学社	東京	2009	61-63
八辻寛美 熊田博光	Q18 非代償性肝硬変に対するHBV核酸アナログ製剤の投与は有効か？		肝臓病診療 こんなときどうするQ&A	中外医学社	東京	2009	65-69
芥田憲夫 熊田博光	肝疾患治療薬-B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法	堀 正二 菅野健太郎 門脇 孝 乾 賢一 林 昌洋	治療薬ハンドブック2009	じほう	東京	2009	501-505
鈴木文孝 熊田博光	B型慢性肝炎	菅野健太郎 上西 紀夫 井廻 道夫	消化器疾患最新の治療	南江堂	東京	2009	291-294
森脇久隆	肝硬変	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針2009年版	医学書院	東京	2009年	399-401
森脇久隆	2. 病状・病態	河田純男, 佐々木裕	現場の疑問に答える肝臓病診療Q&A	中外医学社	東京	2009年	98-105
白木 亮, 福島秀樹, 森脇久隆	アミノ酸とその分画	Medical Practice編集委員会	臨床検査ガイド2009～2010	文光堂	東京	2009年	212-217
今村道雄, 茶山一彰	ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス研究	田中正広	最新医学	最新医学社	大阪市	2009	144-149
今村道雄, 柘植雅貴, 茶山一彰	キメラマウス		Medical Prictice	文光堂	大阪市	2010	105-106

<p>积迦堂敏 向坂彰太郎</p>	<p>循環器疾患へのインターフェロン治療</p>	<p>銭谷幹男 八橋 弘 柴田 実</p>	<p>C型肝炎のベスト治療インターフェロンを中心に</p>	<p>医学書院</p>	<p>東京</p>	<p>2009</p>	<p>92-93</p>
<p>芥田憲夫 熊田博光</p>	<p>Q7 C型肝炎ウイルスのリアルタイムPCR法の導入でどのような点が有用となるのか?</p>		<p>肝臓病診療 こんなときどうするQ&amp;A</p>	<p>中外医学社</p>	<p>東京</p>	<p>2009</p>	<p>155-156</p>
<p>芥田憲夫 熊田博光</p>	<p>肝疾患治療薬-B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法</p>	<p>堀 正二 菅野健太郎 門脇 孝 乾 賢一 林 昌洋</p>	<p>治療薬ハンドブック2009</p>	<p>じほう</p>	<p>東京</p>	<p>2009</p>	<p>501-505</p>
<p>清家正隆</p>	<p>肝・骨格筋・脂肪組織における脂質代謝からみたNAFLD/NASHの治療戦略を探る</p>	<p>清家正隆</p>	<p>分子消化器病 vol6</p>	<p>先端医学社</p>	<p>東京</p>	<p>2009</p>	<p>59-63</p>

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, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir.	J Clin Virol	47 (1)	76-78	2010
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, <u>Kumada H.</u>	Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.	J Med Virol	82	41-48	2010
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Development of HCC in patients receiving adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepatol Res	In press	In press	2010
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, <u>Kumada H.</u>	Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum alanine aminotransferase during lamivudine treatment in hepatitis B.	Hepatol Res	In press	In press	2010
<u>Kumada H.</u> , Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40(1)	1-7	2010
<u>Kumada H.</u> , Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40(1)	8-13	2010
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients.	J Gastroenterol Hepatol	In press	In press	2010

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, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H	Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis	Dig Dis Sci	In press	In press	2010
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: Amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response	J Med Virol	81	452-458	2009
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Virological response and hepatocarcinogenesis in lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C patients treated with lamivudine plus adefovir dipivoxil	Intervirology	51	385-393	2009
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus.	J Med Virol	81	1032-1039	2009
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C.	Hepatology	49	739-744	2009
Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus Load.	Int Med	48	253-258	2009
Arase Y, Fumitaka S, Ikeda K, Kumada H, Tsuji H, Kobayashi T.	Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease.	J Gastroenterol	44	1064-1070	2009
Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C.	A J Med	122	479-486	2009

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, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study.	J Viral Hepatitis	16	437-443	2009
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin.	Hepatol Res	39	346-354	2009
Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	High serum Alpha Fetoprotein and Des-gamma-Carboxy Prothrombin Level Predict Poor Prognosis after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular carcinoma.	Cancer	115	571-580	2009
Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads.	Intervirolgy	52	43-48	2009
Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads.	Dig Dis Sci	54	1317-1324	2009
Suzuki F, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> , Miyakoshi H.	Correlation Between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA Chronic Hepatitis B Patients.	J Med Virol	81	27-33	2009
Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma.	Liver International	29	736-742	2009
Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, <u>Kumada H.</u>	Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus related cirrhosis and thrombocytopenia.	Hepatol Res	39	439-447	2009



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, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance?	J Gastroenterol Hepatol	24	429-435	2009
Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, <u>Kumada H.</u>	Predictive value of amino acid sequences of the core and NS 5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study.	J Gastroenterol	44	952-963	2009
Hoshida Y, S M.B. Nijman, Kobayashi M, J A. Chan, J-P Brunet, D Y. Chiang, A Villanueva, P Newell, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe M, S Gabriel, S L. Friedman, <u>Kumada H.</u> , J M. Llovet, T R. Golub.	Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma.	Cancer Res	69 (18)	7385-7392	2009
Kobayashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, <u>Kumada H.</u> , Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sata M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Daniel J. Tenny, Omata M.	Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B.	Hepatol Int	3	403-410	2009
Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, <u>Kumada H.</u> , Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K.	A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians.	Nat Gne	41 (5)	591-595	2009
Shindo M, Cyayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, <u>Kumada H.</u> , Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M.	Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a dandomized double-blind, phase II clinical trial.	Hepatol Int	3	445-452	2009

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, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus Genotype 2a high viral load and virological response to interferon-ribavirin combination therapy.	Intervirolology	52	301-309	2009
Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Saitou S, Ikeda K <u>Kumada H.</u>	The efficacy of interferon- $\beta$ monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2.	Int Med	48	1337-1342	2009
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitou S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H,</u> Kobayashi T.	Losartan reduces the onset of type2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	81	1584-1590	2009
Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Virological and Biochemical Features in Elderly HCV Patients with Hepatocellular Carcinoma: Amino acid substitutions in HCV Core region as Predictors of Mortality after First Treatment	Intervirolology	52	179-188	2009
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks.	Hepatol Res	39	1056-1063	2009
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, <u>Kumada H.</u>	Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels.	Scn J Gastroenterol	44	975-983	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、田中榮司、市田隆文、溝上雅史、鈴木一幸、興芝眞彰、森脇久隆、日比紀文、林紀夫、國土典宏、藤澤知雄、石橋大海、菅原寧彦、八橋弘、井戸章雄、滝川康裕、井上和明、桶谷真、宇都浩文、中山伸朗、内義隆文、多田慎一郎、木曾真一、矢野公士、遠藤龍人、田中靖人、梅村武司、熊谷公太郎.	免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告	肝臓	51 (1)	38-42	2009
保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光.	核酸アナログ療法中のB型関連肝癌に対する肝癌再発予測マーカーとしてHBsAg関連抗原の有用性	肝臓	50 (10)	588-589	2009
Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arai S, Okanoue T, Yoshikawa T	A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells	Cancer Letters	275	27-34	2009
Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M	Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial	Hepatology Int	3	445-452	2009
Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakamura Y, Taniwaki M, Arai S, Okanoue T, Yoshikawa T	ERK5 is a Target for Gene Amplification at 17p11 and Promotes Cell Growth in Hepatocellular Carcinoma by Regulating Mitotic Entry	GENES, CHROMOSOMES & CANCER	48	109-120	2009
Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sato M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwakaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Daniel J. Tenney, Omata M	Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B	Hepatology Int	3	403-410	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murakawa Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakuma S, <u>Okanoue T</u> , Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M	Distribution of Hepatitis B Virus Genotypes among patients with Chronic Infection in Japan Shifting toward an Increase of Genotype A	J.Clin.Microbiol.	47	1476-1483	2009
<u>Okanoue T</u> , Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H	Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study	J Gastroenterol	44	952-963	2009
Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, <u>Onji M</u>	Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey	J Gastroenterol	45	86-94	2010
Konishi I, Hiasa Y, Shigematsu S, Hirooka M, Furukawa S, Abe M, Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, <u>Onji M</u>	Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus	Liver International	29	1194-1201	2009
Nagaki M, Shimizu M, Sugihara J, Tomita E, Sano C, Naiki T, Kimura K, Amano K, Sakai T, Ninomiya M, Kojima T, Katsumura N, Fujimoto M, <u>Moriwaki H</u> .	Extended treatment duration of peginterferon-alpha-2b plus rebavirin for 72 and 96 weeks in hepatitis C genotype 1-infected late responders.	Aliment Pharm Therap	30:	343-351	2009
Kimura K, Nagaki M, Saio M, Hosoi A, Saeki T, Okuda Y, Kuwata K, <u>Moriwaki H</u> , Kakimi K.	Role of CD44 on CTL-induced acute liver injury in hepatitis B virus transgenic mice.	J Gastroentel	44	218-227	2009
Kimura K, Nagaki M, Matsuura T, <u>Moriwaki H</u> , Kakimi K.	Pathological role of CD44 on NKT cells in carbon tetrachloride-mediated liver injury.	Hepatol Res	39	93-105	2009
Ito H, Ando K, Ishikawa T, Saito K, Takemura M, Imawari M, <u>Moriwaki H</u> , Seishima M.	Role of TNF-alpha produced by nonantigen-specific cells in a fulminant hepatitis mouse model.	J Immunol	182	391-397	2009
Yasuda Y, Shimizu M, Sakai H, Iwasa J, Kubota M, Adachi S, Osawa Y, Tsurumi H, Hara Y, <u>Moriwaki H</u> .	(-)-Epigallocatechin gallate prevents carbon tetrachloride-induced rat hepatic fibrosis by inhibiting the expression of the PDGFRbeta and IGF-1R.	Chem Biol Interact	182	159-164	2009