

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsukada Y, Nagaki M, Suetsugu A, Osawa Y, <u>Moriwaki H.</u>	Extracellular matrix is required for the survival and differentiation of transplanted hepatic progenitor cells.	Biochem Biophys Res Commun	381	733-737	2009
Ohtaki H, Ito H, Ando K, Ishikawa T, Hoshi M, Tanaka R, Osawa Y, Yokochi T, <u>Moriwaki H.</u> Saito K, Seishima M.	Interaction between LPS-induced NO production andIDO activity in mouse peritoneal cells in the presence of activated Valpha14 NKT cells.	Biochem Biophys Res Commun	389	229-234	2009
Ohtaki H, Ito H, Ando K, Ishikawa T, Saito K, Imawari M, Yokochi T, <u>Moriwaki H.</u> Seishima M.	Valpha14 NKT cells activated by alpha-galactosylceramide augment lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in mouse intra-hepatic lymphocytes.	Biochem Biophys Res Commun	378	579-583	2009
Izumi N, Nishiguchi, Hino K, Suzuki F, Kumada K, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M.	Management of Hepatitis C: Consensus of Japan Society of Hepatology 2009	Hepatol Res	40	In press	2010
Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, <u>Izumi N</u>	A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis.	Hepatol Res	40	In press	2010
Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, <u>Izumi N.</u> Enomoto N.	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation: comparing with a mathematical model.	Biosystems		In press	2009
Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga, M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, <u>Izumi N.</u> Tokunaga K, Mizokami M.	Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Nat Genet.	41	1105-1109	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
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, 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
Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang J. H, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M	Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B.	Hepatol Res	39	648-656	2009
Matsumoto A, Tanaka E	Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C, using viral and host factors: some concerns (reply).	Hepatology	49	2125	2009
Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, 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
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, 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
Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka E, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y	Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein as a Predictor of Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Curative Treatment.	Dig Dis Sci			2009
Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto T, Monzen Y, Yamada H, Imagawa M, Hiraga N, Tanaka J, Chayama K	Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus.	J Gastroenterol	45	105-112	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
Hiraga N, Imamura M, Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, <u>Chayama K.</u>	Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice.	J Hepatol	51 (6)	1046-54	2009
Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Daskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Asahara T, <u>Chayama K.</u>	Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice.	J Clin Invest	119 (11)	3226-3235	2009
Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, <u>Chayama K.</u>	Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	39	1159-1168	2009
Shindo M, <u>Chayama K.</u> , 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-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial.	Hepatol Int	3	445-452	2009
Kodama H, Aikata H, Takaki S, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Toyota N, Ito K, <u>Chayama K.</u>	Evaluation of portosystemic collaterals by MDCT-MPR imaging for management of hemorrhagic esophageal varices.	Eur J Radiol	In press		2010
Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, <u>Chayama K.</u> , 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 (9)	952-963	2009
Tahara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Ide K, Shishida M, Irei T, Ushitora Y, Ohira M, Banshodani M, Tashiro H, Itamoto T, Asahara T, Imamura M, Takahashi S, <u>Chayama K.</u> , Ohdan H.	Successful hepatitis B vaccination in liver transplant recipients with donor-specific hyporesponsiveness.	Transpl Int.	22 (8)	805-813	2009
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, <u>Chayama K.</u> , Moriya K, Koike K.	Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Hepatol Res	39 (7)	657-663	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
Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Hieda M, Toyota N, Ito K, <u>Chayama K.</u>	Transarterial infusion chemotherapy using cisplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma.	Cardiovasc Intervent Radiol	32 (4)	687-694	2009
Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, <u>Chayama K.</u>	G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection.	J Infect Dis	199 (11)	1599-1607	2009
Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, <u>Chayama K.</u>	Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis.	J Hepatol.	50 (6)	1226-1235.	2009
Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, Imamura M, Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, <u>Chayama K.</u> , Vaillant A, Liang TJ.	Amphipathic DNA Polymers Inhibit Hepatitis C Virus Infection by Blocking Viral Entry.	Gastroenterolog	137 (2)	673-681	2009
Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, <u>Chayama K.</u> , 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 Ganet	41 (5)	591-595	2009
Katamura Y, Aikata H, Takaki S, Azakami T, Kawaoka T, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Kenjo M, Toyota N, Ito K, <u>Chayama K.</u>	Intra-arterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma with or without three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis.	J Gastroenterol.	44 (5)	492-502	2009
Mitsui F, Aikata H, Azakami T, Katamura Y, Kimura T, Kawaoka T, Saneto H, Takaki S, Hiraga N, Tsuge M, Waki K, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Arihiro K, <u>Chayama K.</u>	The first Japanese case of COACH syndrome.	Hepatol Res.	39(3)	318-323	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
Tsuji K, Kawakami Y, Aimitsu S, Kohno H, Aisaka Y, Kimura S, Nagata S, Ohgoshi H, Kitamoto M, Hidaka T, Kawakami H, Nakanishi T, <u>Chayama K.</u>	Predicting the response to 48-week combination therapy with peginterferon alpha-2b plus ribavirin from the estimated HCV RNA load index after negative serum change in genotype 1b hepatitis C patients.	Hepatol Res.	39 (6)	531-538	2009
Mori N, Imamura M, Kawakami Y, Saneto H, Kawaoka T, Takaki S, Aikata H, Takahashi S, <u>Chayama K.</u> Hiroshima Liver Study Group.	Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy.	J Med Virol.	81 (4)	640-649	2009
Tsukada H, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Fujimoto Y, Tsuge M, Takahashi H, Kumada H, Kamatani N, Nakamura Y, <u>Chayama K.</u> the Hiroshima Liver Study Group, and Toranomon Hospital.	A Polymorphism in MAPKAPK3 Affects Response to Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C.	Gastroenterology.	136 (5)	1796-1805	2009
Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Uka K, Azakami T, Saneto H, Jeong SC, Kawakami Y, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Hirokawa Y, <u>Chayama K.</u>	FDG positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res.	39 (2)	134-142	2009
Katamura Y, Aikata H, Kimura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, <u>Chayama K.</u>	Successful treatment of pulmonary metastases associated with advanced hepatocellular carcinoma by systemic 5-fluorouracil combined with interferon-alpha in a hemodialysis patient.	Hepatol Res.	39 (4)	415-420	2009
Ohira M, Ishifuro M, Ide K, Irei T, Tashiro H, Itamoto T, Ito K, <u>Chayama K.</u> Asahara T, Ohdan H.	Significant correlation between spleen volume and thrombocytopenia in liver transplant patients: a concept for predicting persistent thrombocytopenia.	Liver Transpl.	15 (2)	208-215	2009
Kodama H, Aikata H, Takaki S, Takahashi S, Toyota N, Ito K, <u>Chayama K.</u>	Evaluation of patients with esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy using multiplanar reconstruction MDCT images.	AJR Am J Roentgenol.	192 (1)	122-130	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
早田哲郎、西澤新也、森原大輔、横山圭二、櫻井邦俊、上田秀一、坂本雅晴、阿南章、竹山康章、入江真、岩田郁、釈迦堂敏、佐々木秀法、高松泰、向坂彰太郎	免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化とその対策	福岡大学医学紀要	36 (4)	235-241	2009
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, Hayashi N	Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin	Journal of Viral Hepatitis	16	586-594	2009
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, Hayashi N	Pegylated interferon alpha-2a (Peg-IFN α-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN α-2b Plus ribavirin	Journal of Viral Hepatitis	16	578-585	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, Kumada H.	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, Kumada H.	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, Kumada H.	Development of HCC in patients receiving adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepatol Res	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
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H.	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
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, Kumada H.	The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients.	J Gastroenterol Hepatol	In press	In press	2010
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	Intervirol	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

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, Suzuki F, <u>Akuta N</u> , 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
Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, <u>Akuta N</u> , 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
Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, <u>Akuta N</u> , Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	Occult hepatitis B virus infection inceases 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, <u>Akuta N</u> , Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	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, <u>Akuta N</u> , Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	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, <u>Akuta N</u> , Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	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, <u>Akuta N</u> , Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	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, Kumada H, 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	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, Kumada H.	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
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.	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, Kumada H.	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
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.	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.	Intervirology	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, Kumada H.	The efficacy of interferon- β 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, Kumada H, Kobayashi T.	Losartan reduces the onset of type 2 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, Kumada H.	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	Intervirology	52	179-188	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 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, Kumada H.	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, Kumada H.	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
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HBコア関連抗原の有効性	肝臓	50 (10)	588-592	2009
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.
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
Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Arima Y, Komura N, Kobayashi K, Yoshioka K.	The loss of HBeAg without precore mutation results in lower HBV DNA levels and ALT levels in chronic hepatitis B virus infection.	J Gastroenterol	44	751-756	2009
Nitta Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Komura N, Kobayashi K, Arima Y, Shimazaki H, Nakano T, Murao M, Ichino N, Osakabe K, Aoki H, Hosoe Y, Sugiyama H, Nishikawa T, Yoshioka K.	Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	39	675-684	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
Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, <u>Yoshioka K</u> , 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
Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Goto H.	Mutations in the interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus genotype 2a correlate with response to pegylated-interferon-alpha 2a monotherapy.	J Med Virol	81	459-466	2009
Himeno S, <u>Seike M</u> , Fukuchi S, Masaki T, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H	Heterozygosity for leptin receptor (fa) accelerates hepatic triglyceride accumulation without hyperphagia in Zucker rats	Obesity Research & Clinical Practice	3	29-34	2009
Nagao Y, Matsuoka H, <u>Seike M</u> , Yamasaki K, Kato j, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M	Knowledge of Vibrio vulnificus infection among Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study	Medical Science	15 (10)	115-120	2009
四柳 宏 小池 和彦	わが国におけるB型肝炎ウイルス遺伝子型の分布	肝臓	50	269-272	2009
<u>Yotsuyanagi H</u> , Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K.	Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Hepatol Res	39	657-663	2009
Ikeda H, Suzuki M, Okuse C, Yamada N, Okamoto M, Kobayashi M, Nagase Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Itoh F, <u>Yotsuyanagi H</u> , Koitabashi Y, Yasuda K, Iino S	Short-term prolongation of pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients with early viral response.	Hepatol Res	39	753-759	2009
Inoue J, <u>Ueno Y</u> , Wakui Y, Niitsuma H, Fukushima K, Yamagiwa Y, Shiina M, Kondo Y, Kakazu E, Tamai K, Obara N, Iwasaki T, Shimosegawa T.	Four-year study of lamivudine and adefovir combination therapy in lamivudine-resistant hepatitis B patients: Influence of hepatitis B virus genotype and resistant mutation pattern.	J Viral Hepat.	In press		2010
Inoue J, <u>Ueno Y</u> , Nagasaki F, Wakui Y, Kondo Y, Fukushima K, Niitsuma H, Shimosegawa T.	Enhanced intracellular retention of a hepatitis B virus strain associated with fulminant hepatitis.	Virology.	395	202-209	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
<u>Ueno Y</u> , Sollano JD, Farrell GC.	Prevention of hepatocellular carcinoma complicating chronic hepatitis C.	J Gastroenterol Hepatol	24	531-536	2009
Amarapurkar D, Han KH, Chan HL, <u>Ueno Y</u> .	Application of surveillance programs for hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific Region.	J Gastroenterol Hepatol	24	955-961	2009

V. 研究成果の刊行物・別刷

そこが知りたい
C型肝炎のベスト治療

インターフェロンを中心に

編集 銭谷幹男
八橋 弘
柴田 実

医学書院

題 意

そこが知りたい C型肝炎のベスト治療——インターフェロンを中心に

発 行 2009年1月15日 第1版第1刷

編 者 銭谷幹男・八橋 弘・柴田 実

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優


〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 大日本法令印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は医学書院が保有します。

ISBN 978-4-260-00738-2 Y3500

 (株)日本著作権管理システム委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作権管理システム
(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の承諾を得てください。

13 C型肝炎治療ガイドライン

はじめに

C型慢性肝炎治療の目標はウイルス排除、肝炎鎮静化に伴う肝発癌抑制と生命予後改善である。この目標を念頭に、2008年3月には厚生労働省の「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」により本邦におけるC型肝炎治療のガイドラインが作成、修正された¹⁾。本項では、このガイドラインに基づき、C型肝炎に対する治療法の選択について述べる。

I 治療法の変遷と治療成績

HCVが1989年に発見されて以来、C型慢性肝炎に対するIFN療法の有効性が実証されてきた。しかしながら、ウイルスのタイプと量によりその治療効果は大きく異なり、特に本邦においてC型慢性肝炎患者の約7割を占めるゲノタイプ1b、高ウイルス量(アンプリコア[®]法で100 KIU/mL以上、リアルタイムPCR法で5.0 log IU/mL以上)例では、IFN単独6カ月間の治療では、完全著効(治療終了後6カ月以上の持続的な血清ALTの正常化および血清HCV-RNAの陰性化)に至る例は5~8%と極めて低い成績であった。その後、本邦においては、2001年12月にIFNとリバビリンの24週併用療法が保険認可され、1b、高ウイルス量例でも約20%の完全著効を得られるようになり、さらに2004年12月にPEG-IFN- α -2bとリバビリンの48週併用療法が新たに認可され、完全著効率は40~50%と飛躍的に向上した。2005年12月にはゲノタイプ2型の高ウイルス量例に対しても、PEG-IFN- α -2bとリバビリンの24週併用療法が認可され、その完全著効率も80~90%まで向上している。さらに2007年1月にはPEG-IFN- α -2aとリバビリン併用もゲノタイプ1b、高ウイルス量に対して保険適用となり、更なる治療成績の向上も期待されている。またIFN療法は肝硬変症例まで保険適用が拡大され、2006年5月にはゲノタイプ1b、高ウイルス量以外のC型代償性肝硬変に対しIFN- β による治療が行えるようになった。

II C型慢性肝炎の治療ガイドライン

1. 初回治療例(表1-10)

ゲノタイプ1、高ウイルス量症例では、PEG-IFN(α -2aあるいは α -2b)/リバビリン併用療法の48週投与が標準投与であり、ゲノタイプ2、高ウイルス量症例はPEG-IFN- α -2b/リバビリン併用療法の24週間投与を標準投与としている。一方、低ウイルス量例に関しては、ゲノタイプ1型はIFN単独投与の24週投与、あるいはPEG-IFN- α -2aの24~48週投与を標準投与とし、ゲノタイプ2型はIFN単独投与の8~24週間の連日および間欠投与法、あるいはPEG-IFN- α -2aの24~48週投与が標準投与である。さらにゲノタイプ1型、高ウイルス量例に関しては難治性であることから、その治

表 1-10 C型肝炎に対する初回治療ガイドライン

	ゲノタイプ1	ゲノタイプ2
高ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 以上	PEG-IFN- α -2b/リバビリン(48週間) PEG-IFN- α -2a/リバビリン(48週間)	PEG-IFN- α -2b/リバビリン(24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 未満	IFN(24週間) PEG-IFN- α -2a(24~48週間)	IFN(8~24週間) PEG-IFN- α -2a(24~48週間)

*文献 1) より一部改変して引用

療期間も個々の症例で検討して治療に当たらねばならない。すなわち、治療中の HCV-RNA が 12 週以内に陰性化した症例は 48 週間で完全著効を期待できる。12 週で HCV-RNA 量が治療前値の 1/100 以下に低下するが、HCV-RNA が陽性(リアルタイム PCR)で、36 週までに陰性化した症例は治療期間を 48 週から 72 週へ延長することで完全著効率を改善することが可能となる。また、24 週で HCV-RNA が陽性でも ALT 正常化例は、48 週までは治療を行い、治療終了後の長期 ALT 正常化維持を目指すこととしている。

2. 再治療例

初回治療が無効であった要因を検討し、治療目的の治療か進展予防(発癌予防)を目指した ALT の正常化あるいは安定化のための治療かを選択する必要がある。初回 IFN 単独投与無効例への再投与は、ウイルス量によらず難治性であることから、PEG-IFN/リバビリン併用療法が治療の基本である。リバビリン併用療法の適応を考える場合には、高血圧、糖尿病などの合併症の有無、治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、ゲノタイプ 1b であれば HCV の遺伝子変異(コア領域 70、91 番のアミノ酸置換、ISDR 変異数)などを参考にし²⁾、治療法を選択することが望ましい。その上でリバビリン併用療法が非適応であると判断される症例、あるいはリバビリン併用療法の無反応例は IFN 単独長期療法を行う。

3. IFN 単独長期療法(図 1-19)

ゲノタイプ 1b、高ウイルス量の PEG-IFN/リバビリン併用療法非適応例については、IFN 単独長期療法ガイドライン³⁾に基づいて治療を行う。IFN を 2 週連日または間欠投与し、HCV-RNA が陰性化した場合は、2 年間の間欠療法で完治を目指し、2 週目で HCV-RNA が陽性の場合でもさらに 6 週間は連日あるいは間欠投与し、8 週目で陰性化が得られれば治療目的に IFN 間欠 2 年間投与を行うことが望ましい。しかしながら、8 週目でも陰性化を認められない場合には、IFN 少量間欠療法で発癌予防を目指す。

4. IFN 非適応例

IFN 製剤は副作用や合併症のために適応とならない症例も存在し、また IFN 単独で

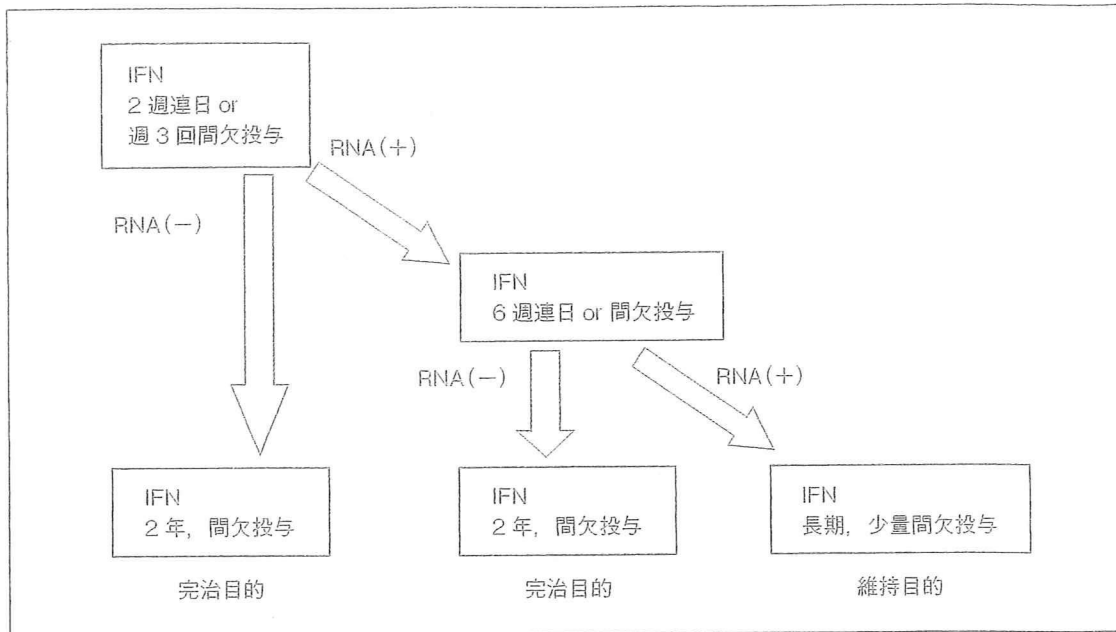


図 1-19 1b, 高ウイルス量の PEG-IFN/リバビリン非適応例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン³⁾

は ALT の改善が得られない症例も存在する。こういった症例に対しては、肝庇護剤のグリチルリチン製剤、ウルソまたは瀉血療法の単独または組み合わせによる治療を行い、進展予防および発癌予防を目指す。こうした治療の ALT 目標値は、ステージ 1 (F1) では持続的に基準値の 1.5 倍以下にコントロールし、ステージ 2~3 (F2~F3) では極力 ALT 正常値 ≤ 30 IU/L にコントロールすることが推奨されている。

5. ALT 正常症例への抗ウイルス療法(表 1-11)

血小板と ALT を基準とし、4 群に分類して治療法を検討する。

- ①血小板 ≥ 15 万/ μ L, ALT ≤ 30 IU/L : 2~4 カ月ごとに ALT 値をフォローし、異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考え、抗ウイルス療法を考慮する。
- ②血小板 < 15 万/ μ L, ALT ≤ 30 IU/L : 線維化がかなり進展している例が存在するため、可能であれば肝生検を施行し、F2/A2 以上の症例には抗ウイルス療法を考慮する。
- ③血小板 ≥ 15 万/ μ L, ALT 31~40 IU/L : 65 歳以下では抗ウイルス療法を考慮する。

表 1-11 血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

	血小板数 ≥ 15 万/ μ L	血小板数 < 15 万/ μ L
ALT ≤ 30 IU/L	2~4 カ月ごとに血清 ALT 値フォロー。ALT 異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。可能なら肝生検を施行し F2/A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は 2~4 カ月ごとに血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。
ALT 31~40 IU/L	65 歳以下は抗ウイルス療法の適応	慢性肝炎治療に準ずる [※] 。

[※]遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常の C 型肝炎慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

*文献 1), 3) より一部改変して引用

④血小板 <15 万/ μ L, ALT31~40 IU/L:慢性肝炎の治療に準じる。

III ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

肝硬変は、代償性肝硬変と非代償性肝硬変とに臨床的に区別されるが、いずれも肝癌に進展する可能性が高いことから包括的な治療のガイドラインが設けられた。

①ウイルス排除によりAST/ALT値の正常化を目指す

C型代償性肝硬変のゲノタイプ1b, 高ウイルス量以外の症例では, IFN- β 製剤の長期投与によりウイルス排除(治癒)・AST/ALTの正常化を目指す。IFNの治療期間は慢性肝炎と同様に1年あるいは1年以上の投与とし, 投与期間が長いほど治療効果が高いことから36週以上が推奨されている。また, 治癒に至らなくても, AST/ALT値が正常化することも重要であり, AST/ALT値の正常化を維持するためにもIFN治療を施行することが望ましい。

②肝機能を維持(AST/ALT値, アルブミン値を改善)し, 発癌抑制を目指す

肝庇護剤であるグリチルリチン製剤, ウルソデオキシコール酸などによる治療および瀉血療法などを単独または組み合わせて施行する。また, 分枝鎖アミノ酸製剤を使用し, 発癌抑制を目指す。

③非代償性肝硬変については, 栄養補助療法も組み合わせ, 肝機能の安定化を目指す。

まとめ

最新のガイドラインに基づき治療法を解説した。ガイドラインの基本的な治療を念頭に置き, それぞれの治療法の治療成績, 長所・短所を十分理解した上で, 効果的かつ安全にウイルス排除, 肝炎の鎮静化を行い, 肝硬変・肝癌への進展を阻止し, 生命予後を改善すべく, 個々の症例に適した治療を選択していく必要がある。

◆文献

- 1) 熊田博光: 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。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) 平成19年度総括・分担研究報告書, 2008, pp1-11
- 2) Akhara H, Suzuki F, Kawamura T, et al: Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. J Med Virol 2007; 79: 1686-1695
- 3) 熊田博光: 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研究。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) 平成18年度総括・分担研究報告書, 2007, pp1-13

(瀬崎ひとみ, 熊田博光)

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 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