

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
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Substitution of Amino Acid 70 in the Hepatitis C Virus Core Region of Genotype 1b Is an Important Predictor of Elevated Alpha-Fetoprotein in Patients Without Hepatocellular Carcinoma.	J Med Virol	80	1354-1362	2008
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Efficacy of Low-Dose Intermittent Interferon-Alpha Monotherapy in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1b Who Were Predicted or Failed to Respond to Pegylated Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy.	J Med Virol	80	1363-1369	2008
Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Efficacy in Patients with Dose Reduction in Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C.	Intervirology	51	1-6	2008
Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	The Efficacy of Short-term Interferon-beta Therapy for Type C Cirrhotic Patients with Genotype 2a and Low Virus Load.	Internal Medicine	47	1085-1090	2008
Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Suitable Treatment Period in patients with Virological Response during Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C.	Internal Medicine	47	1301-1307	2008
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Prolonged-Efficacy of Bisphosphonate in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Chronic Liver Disease.	J Med Virol	80	1302-1307	2008

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, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Saitoh S, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Potential of laparoscopy in chronic liver disease with hepatitis B and C viruses.	Hepatol Res	38	877-885	2008
Hirakawa M, Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation system using an expandable needle.	Liver International	28 (2)	214-219	2008
Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Murashima N, Saitoh S, Someya T, Tsubota A, <u>Kumada H.</u>	Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus.	J Gastroenterol	43	63-70	2008
Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	The Efficacy of Short-term Interferon-beta Therapy for Chronic Hepatitis C Patients with Low Virus Load.	Ann Intern Med	47	355-360	2008
Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy.	Hepatol Res	38	132-140	2008
Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazaki F, Kage M, Seriu T, Omata M, <u>Kumada H.</u>	Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: Randomized controlled trial in Japanese patients.	J Gastro Hepatol	29 (9)	1-7	2008
Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: Two-year follow-up.	J Hepatol	48	923-931	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Hepatocarcinogenesis Following HCV RNA Eradication by Interferon in Chronic Hepatitis Patients.	Ann Intern Med	47	1637-1643	2008
Kasahara A, Kita K, Tomita E, Tyota J, Imai Y, Kumada H.	Repeated administration of recombinant human serum albumin caused no serious allergic reactions in patients with liver cirrhosis a multicenter clinical study.	J Gastroenterol	43	464-472	2008
Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi s, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H.	Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts.	Hepatol Res	38	27-36	2008
Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T.	Virological Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b and a High Viral Load.	Clin Drug Invest	28,1	9-16	2008
Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang D, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel M, Lerner J, Reich M, Chan J, Glickman J, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone M, Roayaie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen H, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman S, Kumada H, Llovet J, Golub T.	Gene Expression in Fixed tissues Outcome in Hepatocellular Carcinoma.	N Engl J Med	359 (19)	1995-2004	2008
Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Nomura H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Natural human interferon β plus rivavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus and high viral load.	Ann Intern Med	47	1827-1834	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saneto H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Clinicopathological features, background liver disease and survival analysis of HCV-positive patients with hepatocellular carcinoma: Differences between young and elderly patients.	J Gastrol	in press	in press	2008
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	in press	in press	2008
Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Correlation between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA in Chronic Hepatitis B Patients.	J Med Virol	81	27-33	2008
Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Change of Hepatitis B Virus Genotypes in Acute and Chronic Infections in Japan.	J Med Virol	80	1880-1884	2008
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	in press	in press	2008
Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, <u>Kumada H.</u>	Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin.	Hepatol Res	in press	in press	2008

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, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C.	Hepatology	46	1-6	2009
Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	Occult HBV infection increase hepatocellular carcinoma in non-B/C cirrhosis.	Journal Viral Hepatitis	in press	in press	2009
Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, <u>Kumada H.</u>	Diabetes mellitus worsens the recurrence rate after potentially curative therapy in patients with hepatocellular carcinoma associated with nonviral hepatitis.	J Gastro Hepatol	in press	in press	2009
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	A matched case-control 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, <u>Kumada H.</u>	Virological response and hepatocarcinogenesis in lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C patients treated with lamivudine plus adefovir dipivoxil	Intervirology	in press	in press	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	in press	in press	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
Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, <u>Okanoue T</u> , 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.	in press	109-120	2008
Umemura A, Itoh Y, Itoh K, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, <u>Okanoue T</u> , Fujita J.	Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma.	Hepatology	47	493-502	2008
<u>Okanoue T</u> , Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H.	Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts.	Hepatol Res	38	27-36	2008
Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, <u>Okanoue T</u> .	Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	38	348-353	2008
Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, <u>Okanoue T</u> , Kakumu S, Hayashi N.	Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	38	52-59	2008
Hiasa Y, Kuzuhara H, Tokumoto Y, Konishi I, Yamashita N, Matsuura B, Michitaka K, Chung RT, <u>Onji M</u> .	Hepatitis C virus replication is inhibited by 22 β -methoxyolean-12-ene-3 β , 24(4 β)-diol (ME3738) through enhancing IFN- β .	Hepatology	72	59-69	2008
Hirooka M, Ishida K, Kisaka Y, Uehara T, Watanabe Y, Hiasa Y, Michitaka K, <u>Onji M</u> .	Efficacy of splenectomy for hypersplenic patients with advanced hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res		1172-1177	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
広岡 昌史、上原 貴秀、 恩地 森一	肝動注癌化学療法における 脾摘術とPSEの功罪	肝胆膵	56 (3)	377-381	2008
<u>Moriwaki H</u> , Shiraki M, Fukushima H, Shimizu M, Iwasa J, Naiki T, Nagaki M	Long-term outcome of branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis	Hepatol Res	38	102-106	2008
Ito H, Ando K, Ishikawa T, Nakayama T, Taniguchi M, Saito K, Imawari M, <u>Moriwaki H</u> , Yokochi T, Kakumu S, Seishima M	Role of V α 14+NKT cells in the development of Hepatitis B virus-specific CTL:activation of V α 14+NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance	International Immunology		1-11	2008
Iwamoto N, Ito H, Ando K, Ishikawa T, Hara A, Taguchi A, Saito K, Takemura M, Imawari M, <u>Moriwaki H</u> , Seishima M	Upregulation of indoleamine 2,3- dioxygenase in hepatocyte during acute hepatitis caused by hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo	Liver International		277-283	2009
Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Hirayama I, Tanaka T, Sato M Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Enomoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S.	Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulatos involving innate immunity in antiviral response.	Gastrol	134	1396-1405	2008
Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Miyake S, Enomoto N, <u>Izumi N</u> .	The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase levels are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non- response to interferon therap.	J Hepatol	48	736-742	2008
Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, <u>Tanaka E</u> ; Nagano Interferon Treatment Research Group.	Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors.	Hepatology	in press	in press	2008

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>Tanaka E</u> , Umemura T.	History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world.	Clin J Gastroenterol	in press	83-86	2008
Umemura T, <u>Tanaka E</u> , Kiyosawa K, Kumada H, Japan de novo Hepatitis B Research Group.	Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan.	Clin Infect Dis	47	e52-e56	2008
<u>Tanaka E</u> , Matsumoto A, Yoshizawa K, Maki N.	Hepatitis B core-related antigen assay is useful for monitoring the antiviral effects of nucleoside analogue therapy.	Intervirology	51 Suppl 1	3-6	2008
Tanaka N, Nagaya T, Komatsu M, Horiuchi A, Tsuruta G, Shirakawa H, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Aoyama T, Kiyosawa K, <u>Tanaka E</u>	Insulin resistance and hepatitis C virus: a case-control study of non-obese, non-alcoholic and non-steatotic hepatitis virus carriers with persistently normal serum aminotransferase	Liver International	28	1104-1111	2008
Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, <u>Chayama K</u> , Yoshizato K	Susceptibility of Chimeric Mice with Livers Repopulated by Serially Subcultured Human Hepatocytes to Hepatitis B Virus	Hepatology	47 (2)	435-446	2008
Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, <u>Chayama K</u>	Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice	Journal of Gen Virol	89	2108-2113	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohishi W, Fujiwara S, John B. Cologne, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, <u>Chayama K</u>	Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in a Japanese Population: A Nested Case-Control Study	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	17 (4)	846-854	2008
Soocheol Jeong, Kawakami Y, Kitamoto M, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Uka K, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, <u>Chayama K</u>	Prospective study of short- term peginterferon- α -2a monotherapy in patients who had a virological response at 2 weeks after initiation of interferon therapy	J Gastrol Hepatol	23	541-545	2008
Miki D, Akita H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong Cheol S, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Itamoto T, Asahara T, Arihara K, Chayama K	Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus- related hepatocellular carcinoma.	J Gastrol	43	550-557	2008
Shakado S, Watanabe H, Tanaka T, Morihara D, Nishizawa S, Inomata S, Ueda S, Matsumoto T, Anan A, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Sohda T, and <u>Sakisaka S</u>	Combination therapy of lamivudine and adefovir in Japanese patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Intern	in press	in press	2008
早田 哲朗、岩田 郁、 平野 玄竜、阿南 章、 竹山 康章、入江 真、 釈迦堂 敏、 <u>向坂 彰太郎</u>	肝硬変に対する瀉血療法に よる血清AFP値の低下	肝臓	49 (11)	524-525	2008
田中 崇、釈迦堂 敏、 森原 大輔、西澤 新地、 櫻井 邦俊、猪俣 慎二郎、 花野 貴幸、平野 玄竜、 上田 秀一、松本 照雄、 吉兼 誠、阿南 章、 竹山 康章、入江 真、 岩田 郁、早田 哲朗、 渡邊 洋、 <u>向坂 彰太郎</u>	C型慢性肝炎に対するペグ インターフェロン α -2a単 独療法の治療効果と治療効 果予測因子の検討	肝臓	49 (9)	417-425	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, <u>Takehara T</u> , Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubocuhi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayahsi N.	Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	38	52-59	2008
Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, <u>Takehara T</u> , Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H.	Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003.	Ann Intern Med	148	820-826	2008
Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, <u>Nomura H</u> , Tanabe Y, Masumoto T, Nakamuta M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, Hayashi J for the Kyushu University Liver Disease Study(KULDS)Group	Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients: Project of Kyushu University Liver disease Study Group	J Gastrol Hepatol	23	1094-1104	2008
<u>Yoshioka K</u> , Kawabe N, Hashimoto S	Transient elastography: Applications and Limitations	Hepatol Res	38	1063-1068	2008
Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Goto H	Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precure region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis	J Gastroenterol	43	558-564	2008
四柳 宏	テノホビルのHBV感染症に対する効果（海外での最近の知見）	細胞	40 (13)	37-45	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Obara N, <u>Ueno Y</u> , Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Kondo Y, Shina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T	Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases	J Gastroenterol	43	720-728	2008
Nagasaki F, <u>Ueno Y</u> , Niitsuma H, Inoue J, Kogure T, Fukushima K, Kobayashi K, Shimosegawa T	Analysis of the Entire Nucleotide Sequence of Hepatitis B Causing Consecutive Cases of Fatal Fulminant Hepatitis in Miyagi Prefecture Japan	J Med Virol	80	967-973	2008
Kogure T, <u>Ueno Y</u> , Fukushima K, Nagasaki F, Kondo Y, Inoue J, Matsuda Y, Kakazu E, Yamamoto T, Onodera H, Miyazaki Y, Okamoto H, Akahane T, Kobayashi T, Mano Y, Iwasaki T, Ishii M, Shimosegawa T	Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan	World J Gastrol	14 (47)	7225-7230	2008
Inoue J, <u>Ueno Y</u> , Kogure T, Nagasaki F, Kimura O, Obara N, Kido O, Nakagome Y, Nakazu E, Matsuda Y, Fukushima K, Segawa H, Nakajima I, Itoyama Y, Takashashi M, Okamoto H, Shimosegawa T	Analysis of the full-length genome of hepatitis B virus in the serum and cerebrospinal fluid of a patient with acute hepatitis B and transverse myelitis	J Clin Virol	41	301-304	2008
Fukushima K, <u>Ueno Y</u> , Inoue J, Wakui Y, Obara N, Kimura O, Kido O, Nakagome Y, Kakazu E, Matsuda Y, Kogure T, Kondo Y, Nagasaki F, Yamagiwa Y, Ashino Y, Shimosegawa T	A case of HIV co-infected with hepatitis B virus precore/core deletion mutant treated by entecavir	Hepatol Res	38	842-846	2008

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、與芝 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、 内木 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 ス性肝疾患に対する治療の 標準化に関する研究班」合 同報告－	肝臓	50	38-42	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

The Proceedings of The 26th Inuyama Symposium 2007

B型, C型肝炎治療における 新たな問題点

犬山シンポジウム記録刊行会 編

メディカル・ジャーナル社

第26回犬山シンポジウム

B型, C型肝炎治療における新たな問題点

定価：3,990円（本体3,800円＋税）

2008年1月20日発行

編集 犬山シンポジウム記録刊行会

発行 (株)メディカル・ジャーナル社

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-12-4
電話 (03) 3265-5801 (代表)

本書内容の無断転載はお断りいたします。
落丁・乱丁はお取替えいたします。

2. C型肝硬変に対するインターフェロン治療の効果

虎の門病院肝臓センター 池田 健次, 熊田 博光

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は、ウイルス排除・生化学的效果を経て、長期的には発癌抑制的であることが知られている^{1,2)}。肝硬変に進行した症例は、IFNによるウイルスの排除効果が不良で、一般に高年齢層である。過去に治療した難治性症例が含まれている可能性も少なくなく、血球減少症のためIFN投与量の制限を伴うこともあり、肝硬変のIFN治療成績は不良である。しかし、C型肝硬変症例は、肝細胞癌の超高危険群であり、もっとも治療を必要とする集団であることも事実である。

ここでは、1) IFNの奏効しやすいサブタイプ2型のC型肝硬変症例の無作為化比較試験、2) 当院での肝硬変全体の症例中IFNを使用した症例のretrospectiveな成績について示すこととする。

HCVサブタイプ2型(2a/2b)肝硬変に対するインターフェロン治療

1. 比較試験の概要

虎の門病院肝臓科で、サブタイプ2型(2a/2b)の肝硬変に対して、投与・非投与の無作為比較試験を行った³⁾。症例は腹腔鏡肝生検で確定診断した代償期肝硬変のうち、65歳以下で肝細胞癌の既往のない症例とした。

2. 無作為化比較試験の方法とエントリー症例

肝硬変症例は (IFN投与群 (IFN α 2aの900万単位週3回投与・6ヵ月間) と無治療群の2群に無作為割り付けを行った。エンドポイントとして、

無作為化時点から6ヵ月後・9ヵ月後のトランスアミナーゼ値と血清HCV RNA値を評価し、副次的に肝細胞癌発生率を比較した。統計学的には、ITT (intention-to-treat) basisで行い、通常のノンパラメトリック統計とGEE (generalized estimating equation) を用いた。

肝硬変症例29例が適格として無作為化が行われ、IFN群14例・無治療群15例に割り付けられた。無作為化後肝癌合併が判明した1例、併用禁止薬を使用した1例で、各群1例ずつ減少し、IFN群13例・無治療群14例での比較となった。

3. 成績

6ヵ月時点 (IFN終了時) のAST値の中央値はIFN群54 IU/L, 無治療群97.5 IU/L ($p=0.014$), ALT値はそれぞれ56 IU/L, 93.5 IU/L ($p=0.029$) と、IFN治療群で有意に低値であった。HCV RNAの陰性化例はIFN投与群では6例 (46.2%) で、無治療群0%より有意に高率 ($p=0.016$) であった (図1)。

9ヵ月時点 (IFN終了3ヵ月後) の時点では、AST値はIFN群で35 IU/L, 無治療群83 IU/L ($p=0.011$), ALTはそれぞれ44 IU/L, 80 IU/L ($p=0.018$) で、IFN治療群で有意に低値であった。HCV RNAの陰性化率は、IFN投与群では4例 (30.8%) で、無治療群の0%より高い傾向 ($p=0.098$) であった。IFN治療群はその後RNA陽性化を認めず、SVR (sustained virological response) に至った。

無作為化後9ヵ月の時点で、IFN群での発癌は見られなかったが、無治療群では3例 (21.4%) の発癌がみられたが、統計学的な有意差は示され

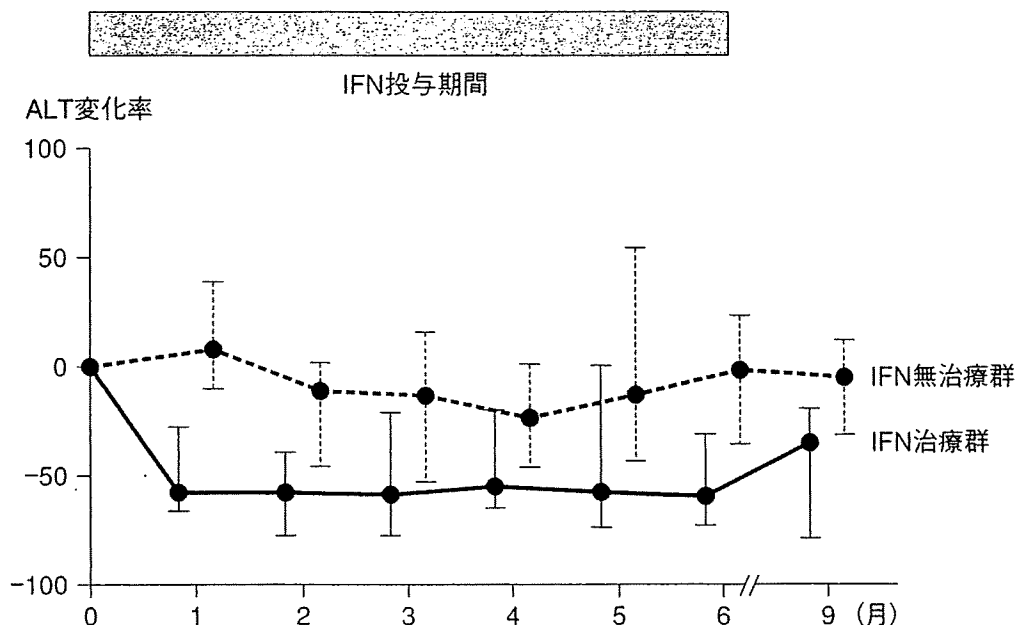


図1 インターフェロン治療・無治療別にみたALT値の経時的推移

なかった。

4. まとめ

本試験は無治療群を比較対象とした1990年台の研究であり、ウイルス排除に加えて、ALT安定化の点でもIFNが有用であることを示したものである。HCV2型に限った成績であるが、IFNの比較的少量長期療法が発癌抑制の点でも有用であろうとの間接的な成績を示した点が臨床的に重要であると考えられた。

当院のC型肝炎硬変に対して行ったIFN治療の効果

1. 検討の概要

当院で診療したC型肝炎硬変885例の長期予後、IFN治療の有無別に、retrospectiveに検討した。

2. 対象・方法

対象は1972年から2005年の間に虎の門病院肝臓科に入院した肝硬変症例のうち、HBsAg陰性・HCV抗体（第二世代）陽性の885例とした。肝硬変の診断は、腹腔鏡肝生検により確定診断した527例と、臨床症状・超音波・内視鏡・判別計算式などを使用して診断した臨床診断例358例と

が含まれている。症例は他の特殊な原因による肝疾患の合併例を除外し、診断時に肝細胞癌の合併はないことが確認されている。さらに、C型肝炎硬変症例のうち、観察期間が6ヵ月以内の症例35例が除外されており、その結果全体として885例を対象として、長期予後に関するretrospectiveな検討を行った。

885例中228例（25.8%）にIFN投与を行った。IFN非投与の657例と投与228例の比較（表1）をみると、IFN投与群では男性の比率が高く、年齢は5.5歳若年であり、肝機能障害はわずかに軽度な傾向が見られた。

治療群・無治療群の背景因子の比較は、Fisher正確確率、Mann-Whitney U検定を行い、肝癌発癌率・生存率はKaplan-Meier法、log-rank検定を使用した。肝癌発癌・生存に寄与する要因は、Cox比例ハザードモデルを使用した。

3. 成績

a. IFN投与群での治療効果

228例に行われたIFN治療で、持続的なウイルス消失が得られた（SVR：sustained virological response）のは53例（23.2%）、持続的なウイルス消失が得られないものの治療後6ヵ月以上ALT

表1 IFN非投与657例とIFN投与228例との背景の比較

	IFNなし (n=657)	IFNあり (n=228)	p★
男：女	386：271 (1.4：1)	163：65 (2.5：1)	<0.001
年齢(歳)	59 (25～86)	53.5 (28～71)	<0.001
アルブミン (g/dl)	3.8 (1.6～5.1)	3.9 (2.4～4.9)	0.007
GOT (IU/L)	64 (11～1,313)	68 (14～323)	0.11
血小板 (万/mm ³)	9.6 (2.9～39.8)	10.8 (2.5～26.8)	<0.001
AFP (mg/L)	15 (2～2,290)	15 (1～909)	0.72

中央値(最小～最大)
★Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test

肝硬変診断後発癌率

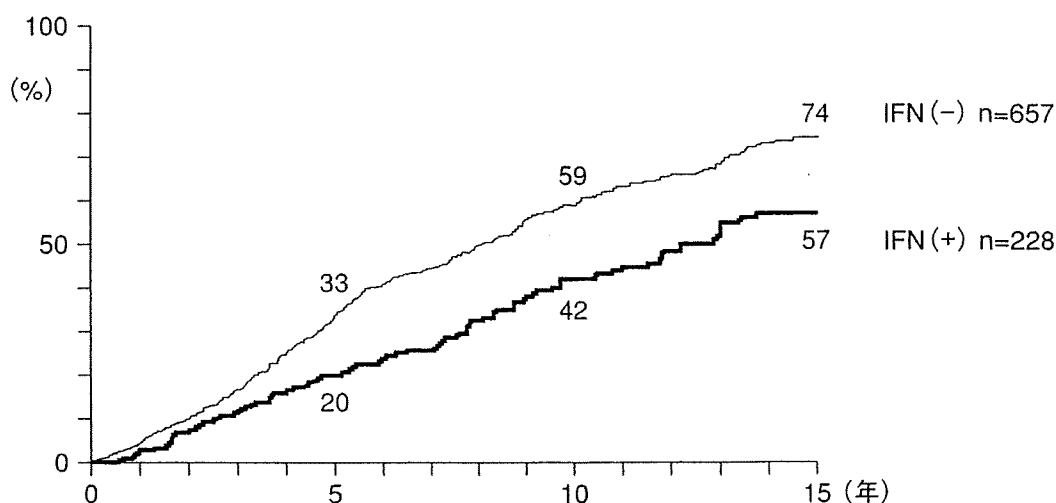


図2 IFN投与有無別に見た肝硬変診断後肝癌発癌率

正常化が見られた (BR: biochemical response) のは21例 (9.2%), ウイルス・ALTともに効果の得られなかった (NR: no response) のは111例 (48.7%) で, 残る43例 (18.9%) は現在投与中・転院による観察不能・その他判定不能例であった。

このうち1b・高ウイルス量の難治性96症例では, SVR8例 (8.3%), BR7例 (7.3%), NR56例 (58.3%), その他25例 (26.0%) であったが, 2型か低ウイルスのいずれかであった116例では, SVR43例 (37.1%), BR13例 (11.2%), NR40例 (34.5%), その他12例 (10.3%) であった。

b. 肝硬変診断後の肝癌発癌率

IFN未治療の657例からは観察期間に369例

(56.2%) の肝癌発癌が見られたが, IFN治療施行226例からは96例 (42.5%) に肝癌発生が見られた。

両群の肝癌粗発癌率を, 肝硬変診断日を観察開始として計算すると (図2), IFN未治療群・治療群からの発癌率はそれぞれ, 3年16.7%・11.1%, 5年33.0%・19.9%, 7年44.3%・25.5%, 10年58.9%・42.1%, 15年74.2%・56.9%で, IFN投与群では有意に発癌率が低かった (log-rank test, p<0.0001)。

IFN投与群での肝癌発癌率をIFN投与開始日を起点として観察期間とする計算を行うと, IFN未治療群・治療群からの発癌率はそれぞれ, 3年16.7%・15.8%, 5年33.0%・26.8%, 7年

肝硬変診断後生存率

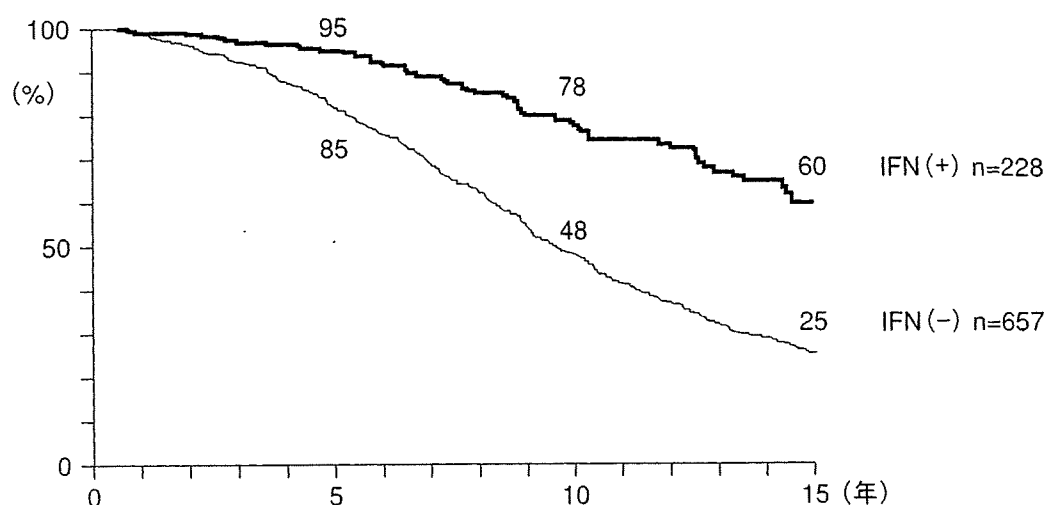


図3 IFN投与の有無別に見た肝硬変診断後の生存率

44.3%・34.4%、10年58.9%・47.3%、15年74.2%・66.2%で、両群の差は縮まったものの、IFN投与群では有意に発癌率が低かった (log-rank test, $p=0.019$)。

c. 肝癌発癌に寄与する要因

C型肝硬変からの発癌に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討した。治療効果を高める要因は、男性、20 ng/ml以上のAFP高値、55歳以上の高年齢、10万未満の血小板数、30%以上のICG15分値が有意に肝癌発癌率を高めた。これらの独立要因を共変量として、IFN治療要因を時間依存性変数として投入したモデルでは、IFN投与症例全体の発癌ハザード比は0.86と低かったが、統計学的に有意水準には達しなかった ($p=0.22$)。

IFN治療効果をSVR・BR・NR・継続投与中の4群に分けて発癌寄与要因を検討した。性別・AFP値・年齢・血小板数の各共変量で補正した後のIFN治療効果別にみた肝癌発癌へのハザード比は、SVR+BR例では0.35 ($p<0.001$)、継続投与中0.47 ($p<0.13$)で、無治療群より発癌抑制傾向であった。

d. 肝硬変診断後の粗生存率

IFN未治療の657例のうち観察期間に442例(67.3%)が死亡したが、IFN治療施行226例では

64例(28.1%)が死亡したのみであった。

両群の粗生存率を、肝硬変診断日を観察開始として計算すると、IFN未治療群・治療群での累積生存率はそれぞれ、3年92.3%・96.8%、5年81.8%・94.9%、7年68.9%・88.8%、10年48.4%・88.8%、15年25.0%・59.8%で(図3)、IFN投与群では有意に生存率が高かった (log-rank test, $p<0.0001$)。

IFN投与群での累積生存率をIFN投与開始日を起点として観察期間とする計算を行うと、IFN未治療群・治療群での生存率はそれぞれ、3年92.3%・95.9%、5年81.8%・91.4%、7年68.9%・84.1%、10年48.4%・73.7%、15年25.0%・52.2%で、両群の差は縮まったものの、IFN投与群では有意に生存率が高かった (log-rank test, $p<0.0001$)。

c. 肝硬変診断後の生存率に寄与する要因

C型肝硬変症例の生存に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討した。生存期間を短縮する要因は、3.9g/dl以下の低アルブミン、55歳以上の高年齢、男性、30%以上のICG15分値、20 ng/ml以上のAFP高値、IFN治療要因であった。IFN投与例中にはSVR・BR・NRの症例が含まれているが、IFN投与群では死亡ハザードが0.15に低下 ($p=0.042$)した。

4. 評価

肝硬変に進行した症例の分析であり、IFNを投与した症例は26%に過ぎず、SVR率は23%に過ぎなかった。また882例の多数例の検討ではあるが、IFN投与症例は無作為化比較試験によるものではないため、背景因子のバイアス要因は避けられない。

この限界を踏まえたうえで、肝硬変からの発癌率・生存率に強い影響を及ぼすと考えられる共変量⁴⁾を4因子以上使用して多変量解析を行ったところ、IFN投与症例全体では肝細胞癌発癌に及ぼす効果は小さかった(ハザード比0.86)。このうち、SVR・BRに至った症例での発癌抑制効果は明らかであったが(ハザード比0.35)、トランスアミナーゼが正常化しない状態で長期にIFNを投与することによる発癌抑制効果は今後の検討にゆだねる必要があると考えられた。

まとめ

C型肝硬変に対するIFNの効果はやや低い。C型慢性肝疾患では、AFPやALTが低下した状態では肝癌発癌率が低下するとの成績も報告されてい

るが、ALTがどのレベルまで低下すればよいのかなど、具体的な指標はまだ明らかになってはいない。今後は、発癌高危険群かつ肝不全高危険群との観点で、発癌予防・肝硬変進行予防の観点で、SVR以外の治療目標や最適な治療スケジュールを明らかにしていく必要があると考えられる。

●文献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology*, 1999; 29: 1124-1130.
- 2) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C - A large-scale long-term study in a single center. *Intervirology*, 2006; 49: 82-90.
- 3) Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al: A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis caused by 2a/2b subtype hepatitis C virus. *J Hepatology*, 1998; 28: 910-911.
- 4) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol* 2006; 44: 1089-97.

* * *