

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

C型慢性肝炎に対する Protease 阻害剤の治療成績

研究代表者 鈴木文孝 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター 医長

研究要旨；

C型慢性肝炎の genotype1 型、高ウイルス量の症例では持続型インターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン (RBV) 併用療法が施行されているが、現在の完全著効(SVR)率は約 40-50%であり、十分な効果が得られていない。特に 50 歳以上の女性での効果は 20-30%と低率である。このため新規治療薬(プロテアーゼ阻害剤など)の開発がなされ本邦でも臨床試験が開始されている。このうち Telaprevir は現在最も治験が進行しているプロテアーゼ阻害剤の 1 つであり、その強力な抗ウイルス作用が期待されている。そこで Telaprevir の本邦での治療成績を明らかにし、新規治療法の確立を目指す。

Telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法 12 週間投与の成績(SVR 率)は naïve 例では 70%、24 週間投与では 76%でありいずれも高い有効率が得られた。いずれの投与群も男女差を認めず、T12PR12 では男性 75%、女性 67%であった。T12PR24 では男性 75%、女性 78%であった。また治療に関係する HCV Core 領域の aa70 を検討すると、T12PR12 では、Core aa70 wild type では 6 例中 5 例、mutant type で 4 例中 2 例の SVR 率であった。また T12PR24 例では Core aa70 wild type では 9 例中 8 例、mutant type で 6 例中 4 例の SVR 率であり Core aa70 wild type で SVR 率が高かった。

また Telaprevir 24 週間投与単独投与した Genotype 1b 型の症例で SVR が得られた。この症例は、ウイルス量 3.9 Log IU/mL であり治療効果に関する NS3 領域の遺伝子配列を明らかにした。

このように新規治療薬である Telaprevir の効果は非常に高いと考えられた。さらに今後は NS5A 阻害剤、Polymerase 阻害剤などの新規治療薬の効果も検討していく予定である。

A. 研究目的

C型慢性肝炎の genotype1 型、高ウイルス量の症例では持続型インターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン (RBV) 併用療法が施行されているが、現在の完全著効(SVR)率は約 40-50%であり、十分な効果が得られていない。特に 50 歳以上の女性での効果は 20-30%と低率である。このため新規治療薬(プロテアーゼ阻害剤など)の開発がなされ本邦でも臨床試験が開始されている。そこでこれら新規薬剤の本邦での治療成績を明らかにし、新規治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

(1) PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法

Genotype 1 型、高ウイルス量症例に対する PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法の治療成績と効果に関するウイルス学的因子を検討した。Telaprevir (MP-424) と PEG-IFN+RBV 併用療法 12 週間投与 (T12PR12)を施行した未治療例(naïve 例)10 例と 24 週間投与 (T12PR24 ; Telaprevir (MP-424)と PEG-IFN+RBV 併用療法 12 週間投与しその後 PEG-IFN+RBV 併用療法 12 週間を継続)を施行した naïve 例 17 例において効果とウイルス側因子について検討した。

(2) プロテアーゼ阻害剤である Telaprevir

(MP-424)単独療法

Telaprevirの単独12週及び24週間の投与が行われた。治療効果が得られた症例の臨床的、ウイルス学的検討を行った。

C. 研究結果

(1) PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法

T12PR12 および T12PR24 の治療例の投与中の HCV RNA は、治療中止時または終了時全例で陰性化が認められた。投与終了後の効果判定では、T12PR12 は 10 例中 7 例(70%)で SVR、T12PR24 では 17 例中 13 例(76%)で SVR となった。いずれの投与群も男女差を認めず、T12PR12 では男性 75%、女性 67%であった。T12PR24 では男性 75%、女性 78%であった。また治療に関係する HCV Core 領域の aa70 を検討すると、T12PR12 では、Core aa70 wild type では 6 例中 5 例、mutant type で 4 例中 2 例の SVR 率であった。また T12PR24 例では Core aa70 wild type では 9 例中 8 例、mutant type で 6 例中 4 例の SVR 率であった。

(2) プロテアーゼ阻害剤である Telaprevir (MP-424)単独療法

新規治療薬である Telaprevir を 12 または 24 週間投与単独投与した Genotype 1b 型の症例で SVR が得られた。この症例は、59 歳男性、ウイルス量 3.9 Log IU/mL で Telaprevir 開始 1 週目に HCV RNA が陰性化しその後投与中から投与終了後まで陰性化が持続した上に SVR となった。Telaprevir が作用する NS3 領域のアミノ酸配列を検討すると、consensus sequence と比較して R130K, Q195K という特徴的な配列が認められた。さらに 32 clones 中 1 clone で Telaprevir 耐性である T54A が治療前から認められていたが、SVR となった。

D. 考察

C 型慢性肝炎の genotype 1 型、高ウイルス量の症例での PEG-IFN+RBV 併用療法 48 週間投与の SVR 率は約 40-50%であり十分な効果が得られていない。特に 50 歳以上の女性での効果は 20-30%と低率である。このため投与期間の延長が行われているが、経済的または身体的負担も大きい。さらに現在の併用療法では投与中にウイルスの陰性化しない症例も約 25%存在する。このような現実を踏まえ、新規治療薬や治療法の効果が期待されている。

Telaprevir は現在最も治験が進行している protease 阻害剤の 1 つであり、その強力な抗ウイルス作用が期待されている。この Telaprevir を使用した PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法の欧米の報告では naive 例で 60-70%の SVR 率が報告されている。今回の当院の成績では、naive 例への 12 週間および 24 週間の投与成績で 70%、76%と従来の治療法よりも高い SVR 率を認めた。しかも効果が低いと考えられている 50 歳以上の女性においても高い SVR 率を認めた。さらに治療効果には Core 領域の aa70 のアミノ酸置換が関与していることが示された。今後は、再投与例 (relapser) や、無効例(NVR)の成績を解析する必要がある。最近 PEG-IFN+RBV 併用療法の治療効果に IL28B の SNP が関係すると報告されている。このような生体側因子についても今後詳細に検討し、オーダーメイド医療に基づいた治療が将来可能となるようにしたい。

Telaprevir 単独療法は、本邦では 12 週間と 24 週間投与試験が行われた。Genotype 1 型の高ウイルス量症例に対しては耐性ウイルス出現の問題点がある。しかし投与中 HCV RNA が持続的に陰性化する症例が認められそのうち 1 例で SVR が得られた。この症例の NS3 領域の遺伝子配列を検討し効果に関係する配列を示した。本邦では高齢の C 型肝炎患者も多く、IFN 療法の施行できない症例も存在する。将来的には IFN を併用しない NS5A 阻害剤や

polymerase 阻害剤、protease 阻害剤などの単独または併用療法も新たな治療法として期待され今後の成果が注目される。

E. 結論

現在の C 型慢性肝炎治療の成績をさらに向上させる新たな治療薬として現在治験が行われている Protease 阻害剤(Telaprevir)の naive 例に対する高い治療効果を明らかにした。さらに今後効果に関係するウイルス側、生体側因子について検討する予定である。また NS5A 阻害剤や polymerase 阻害剤などの新規治療薬の効果も検討する必要がある。

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) 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 of 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. 2009;39:1056-63.

- 2) 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 2010;47:76-9.

2.学会発表

- 1) 鈴木 文孝、熊田 博光。
コンセンサスマーケティング 2: C 型肝炎、ウイルス量・型・変異、第 45 回日本肝臓学会総会、神戸、2009.6.5.
- 2) 鈴木 文孝、鈴木 義之、熊田 博光。
パネルディスカッション 13: C 型肝炎に対する Telaprevir(MP-424)の治療効果とウイルス側因子の検討、JDDW、京都、2009.10.15.

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

肝移植後の C 型肝炎に対する IFN 療法の治療成績

研究分担者 谷口雅彦 北海道大学大学院医学研究科置換外科・再生医学講座 助教

研究要旨：2010年1月までに教室にて生体肝移植を施行した204例中、C型肝炎硬変に対する生体肝移植後のC型肝炎再発予防療法として、抗HCV療法施行時のHCV-RNA量を減少させる目的でDouble filtration plasma pheresis (DFPP)を併用し（13例）、また抗HCV療法無効例に対して免疫抑制剤をタクロリムスからサイクロスポリンに変更し（5例）、その効果ならびに全症例の成績（22例）を検討した。再発予防策としてのDFPP併用療法は、一時的なウイルス減少には寄与するものの、効果は一時的であることから、継続したウイルス量の低下、SVRを得るためにはDFPP後の継続した抗ウイルス療法が重要であると考えられた。一方FCHに対しては効果がある可能性が高かった。サイクロスポリンはC型肝炎症例に対して線維化を抑制する可能性があった。全症例中、SVRは27.3%に認められ、5年生存率は68.2%であった。今後、移植症例におけるウイルス学的検討、それに基づく新しい治療法の確立が必要である。

A. 研究背景と目的

欧米においてC型肝炎硬変に対する肝移植の成績は5年生存率が69.9%と非C型肝炎硬変症例の76.6%と比し、有意に不良であることが知られている（Forman LM Gastroenterology 2002）。同様に本邦における生体肝移植の成績においてもB型肝炎硬変の5年生存率79.2%に比しC型肝炎硬変症例は66.7%とその成績は不良である（日本肝移植研究会2006年報告）。

その理由は99%と言われる移植後のC型肝炎再発にある。免疫抑制剤等の影響で移植後のC型肝炎再発は急速かつ重篤となる。移植後5年で20~40%が肝硬変に移行する（Jane EJ Liver Transplantation 2008）。それに対し、移植後のC型肝炎治療としてPeg-Interferon (Peg-IFN) +Ribavirin (Rib)療法のSVRは一般的に30%前後と低く、さらに中止率も30%前後と高い。以上の背景からC型肝炎硬変に対する肝移植の成績は不良である。それに対して、移植後早期からのC型肝炎再発予防が有効である可能性がある。移植後のC型肝炎再発はいわば急性肝炎と同じ状態であることから、線維化を起こす以前に抗ウイルス療法を行うことが予後の改善に繋がるとする考えに基づく。しかし現実にはSVRは再発後治療と大差ない。

教室では1997年から現在まで200例超の生体肝移植を施行してきた。抗HCV療法は移植後早期からの再発予防療法を施行している。2004年3月から通常の抗HCV療法に加え、抗HCV療法施行時のHCV-RNA量を

減少させる目的でDouble filtration plasma pheresis (DFPP)を併用し、また2007年10月以降、抗HCV療法無効例に対して免疫抑制剤をタクロリムスからサイクロスポリンに変更してきた。

このDFPP併用療法の効果（検討1）、サイクロスポリンへの変更の効果（検討2）、さらに全症例における成績の検討（検討3）を行った。

B. 研究対象と方法

2010年1月までに教室にて生体肝移植を施行した204例中、C型肝炎硬変症例22例を対象とした。

全例移植時に脾臓摘出術を追加した。

移植後の免疫抑制療法はBasiliximabによるinduction therapyにmaintenance therapyとしてtacrolimus, MMF, steroids (1 month taper)の3剤併用療法を行った。

抗HCV療法は術後全身状態が安定、WBC >3000 cells/mm³, platelet >50,000 /mm³, Hb >9.0 g/dlを適応基準とし、移植後可及的早期から開始した（平均術後34日）。入院中はIFN-alpha-2b 3MU×3/week + Rib 10mg/kg/dayを投与し、退院後はPeg IFN-alpha-2b 1.5ug/kg ×1/week + Rib 10~15mg/kg/dayに変更した。

【検討1】

2004年3月以降、抗HCV療法開始時にHCV-RNA >6 log IU/mLの症例に対して開始日から5日間連続にてDFPP療法を併用した。DFPP併用症例10例と非DFPP併用症例12

例の2群間で、HCV-RNA量の推移、肝機能の推移、合併症の発現率、SVR率を比較検討した。さらに抗ウイルス療法難治例3例に対してDFPP併用療法を施行し、その効果を検討した。

【検討2】

2007年10月以降、抗HCV療法施行後3ヶ月の時点でHCV-RNAの減少量が2log IU/mL未満の症例8例中5例に対して免疫抑制剤をタクロリムスからサイクロスポリンに変更し、HCV-RNA量の推移、肝機能の推移、臨床経過、肝生検による病理組織学的結果を変更前と比較検討した。

【検討3】

全22例の現在までの成績を検討した。

C. 研究結果

【検討1】

C型肝炎再発予防療法としてDFPP併用療法を行った10例中、DFPPが完遂できた症例は6例、副作用・合併症にて中断した症例は4例であった。完遂できた6例において、DFPP5日間施行後、引き続きHCV-RNA量の減少を認めたものが2例、一旦は減少したもののその後再上昇を認めたもの2例、DFPP施行後速やかにウイルス量が上昇し、5日間終了時に全くウイルス量の低下を認めなかったものを2例認めた。それらの結果、現在までSVRは1例、IFN療法継続中のものが4例、内HCV-RNA量が持続して低値であるもの(治療前より2log IU/mL以下の減少)2例、再上昇を2例認めた。さらにIFNの副作用(甲状腺機能亢進症)にてIFN療法中断した症例が1例存在した。他方、DFPPを5回完遂できなかった症例は4例あり、その理由はカテーテル感染、白血球増加、急性拒絶反応、本人希望であった。4例中、現在までにIFN治療継続しHCV-RNA陰性となっているものを1例認め、残り3例は種々の理由にてIFN療法も中断している(IFNの副作用、肝硬変+de novo AIH、多発肝癌)。

他方、DFPP併用療法を施行しなかった症例は12例あり、内SVRを5例で認めた。

再発後治療として行ったものは3例であった。2例はFCHに対して、1例はIFN療法施行中の高ウイルス状態に伴う肝機能上昇に対してDFPP併用療法を施行した。3例中1例は上記の如くFCHにて失ったが、1例はHCV-RNA量の減少とともに肝機能が改善、また1例はFCHの状態からも離脱し、救済し得た。

【検討2】

5例中SVR症例は認めなかったが、1例においてHCV-RNA量が3log IU/mL以上の減少を認めた。さらに、組織学的検討では5例中3例においてF因子の一段階改善を認めた。1例において急性拒絶反応が誘発されたと考えられた。

【検討3】

全22例中、SVRは6例、27.3%に認められ、5年生存率は68.2%であった。現在まで5例において長期IFN療法を施行中である。C型肝炎関連死を3例認めた(肝硬変2例、fibrosing cholestatic hepatitis: FCH 1例)。

D. 考察

【検討1】

生体肝移植後のC型肝炎再発予防策としてDFPP併用療法は一時的にウイルス量を下げた効果はあるものの、その後の効果は一定ではない。すなわち継続したウイルス量の低下を得るためにはDFPP後の継続した抗ウイルス療法が重要である。また症例によって効果にばらつきがある原因としては、IFN療法自体に対する耐性の問題が否定できない。

一方再発後治療としてDFPP併用療法は特に救命困難と言われるFCHの治療として有効であった。C型肝炎感染初期には高ウイルス量のC型肝炎ウイルス自体によるcytopathic injuryが肝細胞障害の主体であると言われている。一方その後の障害機序はhost immune-mediated processへと移行する。FCHにおいては高ウイルスによるcytopathic injury、ならびにホストの免疫不全状態(移植後では免疫抑制療法状態)が重篤な病態を招くと考えられている。従って、DFPP併用にてFCH発症後可及的速やかにウイルス量を減少させることが、FCHの病態改善に繋がるものと思われる。

【検討2】

これまで臨床報告にてサイクロスポリンの抗HCV効果を示すものは少ないが、今回の検討では肝炎像の組織学的改善、特に線維化抑制効果がある可能性が指摘された。それに関しては症例数が少ないため、今後さらなる症例の蓄積・検討が必要である。一方で、免疫抑制剤の変更に伴う拒絶反応の惹起等には注意を払う必要がある。

【検討3】

教室における生体肝移植後の成績はSVR、5年生存率ともに従来の報告に比し遜色ないものであった。移植後の抗HCV療法においては、欧米、本邦いずれにおいても様々な報告があるが、劇的に改善させうる報告は未だ見られない。今回教室では通常IFN+Rib療法に加えDFPP併用療法、あるいはよりHCVに効果があると言われているサイクロスポリンへの免疫抑制剤変更を行ったが、その成績を劇的に改善させるものではなかった。すなわち、移植前のウイルス側の因子、例えばIFN耐性等の影響により、移植前からその結果がすでに規定されている可能性が否定できない。今後、移植症例におけるHCV遺伝子検索を含めたウイルス学的検討、さらにはそれに基づく新しい治療法の確立が必要であると考えられる。

E. 結論

【検討1】再発予防策としての DFPP 併用療法は、一時的なウイルス減少には寄与するものの、効果は一時的であることから、継続したウイルス量の低下、SVR を得るためには DFPP 後の継続した抗ウイルス療法が重要である。一方 FCH に対しては効果がある可能性が高い。

【検討2】サイクロスポリンは C 型肝炎症例に対して線維化を抑制する可能性がある。

【検討3】全症例中、SVR は 27.3% に認められ、5 年生存率は 68.2% であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

A) 谷口雅彦、山下健一郎、鈴木友己、嶋村 剛、古川博之、藤堂 省 「C 型肝炎ウイルスと生体肝移植」世界の肝移植事情 伊豆カンファレンス記録集；9-13, 2005

B) 谷口雅彦、嶋村 剛、鈴木友己、古川博之、藤堂 省：生体肝移植における C 型肝炎再発予防に関する検討. 肝臓 46; 534-542, 2005.

C) Taniguchi M, Furukawa H, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Ota M, Todo S. Impact of double-filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C. Transplantation. 27;81(12):1747-9, 2006

2. 学会発表

A) Masahiko Taniguchi, Tsuyoshi Shimamura, Tomomi Suzuki, Hiroyuki Furukawa, and Satoru Todo. Prophylaxis and treatment for HCV recurrence in living donor liver transplantation. The combination therapy with interferon, ribavirin, and double filtration plasma pheresis. Annual meeting of International Liver Transplantation Society 2005

B) Masahiko Taniguchi, Tsuyoshi Shimamura, Tomomi Suzuki, Hiroyuki Furukawa, and Satoru Todo. Impact of Double-Filtration Plasmapheresis in Combination with Interferon and Ribavirin in Living Donor Liver Transplant Recipients with Hepatitis C. Annual meeting of AASLD 2005

C) 谷口雅彦、古川博之、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、藤堂 省：生体肝移植における C 型肝炎再発前、ならびに再発後の治療戦略 日本外科学会, 2005

D) 谷口雅彦、古川博之、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、藤堂 省：移植後 C 型肝炎再発に対する治療戦略 日本肝移植研究会, 2005

E) 谷口雅彦、古川博之、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、藤堂 省：生体肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療戦略 日本臨床外科学会, 2006

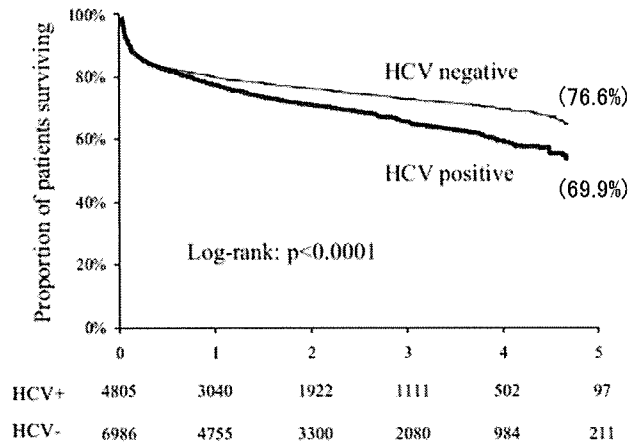
F) 谷口雅彦、古川博之、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、藤堂 省：生体肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療戦略 Apheresis 学会, 2009

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。

C型肝硬変と非C型肝硬変の移植後成績の比較



Forman LM Gastroenterology 2002

移植後C型肝炎再発に対するペグインターフェロンとリバビリン療法

報告者	報告年	例数	レジメ	GCSF	中止率	SVR率
Rodriguez-Luna et al.	2004	19	PegIFN α 2b 0.5~1.5 ug/kg/w +RBV 400~1,000mg/day	あり	37%	26%
Dumortier et al.	2004	20	PegIFN α 2b 0.5~1.0 ug/kg/w +RBV 400~1,200mg/day	なし	20%	45%
Carrion et al.	2007	54	PegIFN α 2b 1.5 ug/kg/w +RBV 400~1,200mg/day	あり	39%	33%
Angelico et al.	2007	21	PegIFN α 2a 180 ug/w + RBV 200mg-/day	なし	33%	33%
Piccioito et al.	2007	61	PegIFN α 2b 1.0 ug/kg/w + RBV 600mg-800/day	なし	15%	28%
Hanouneh et al.	2007	53	PegIFN α 2a 180 ug/w or α 2b 1.5 ug/kg/w + RBV 1,000mg~1,200/day	あり	26%	35%

生体肝移植後抗HCV療法としての
Double Filtration Plasma Pheresisの効果の検討

対象と方法

生体肝移植症例: 204例

(~2010年1月)

生体肝移植後抗HCV療法施行例: 22例

DFPP併用療法 (HCV-RNA > 6 log IU/mL) 13例
(2004年3月~)

再発予防療法 10例
再発後治療 3例
(1例は血漿交換)

上記症例に対しC型肝炎再発予防療法としてインターフェロン+リバビリン療法開始時にDFPPを併用し再発予防効果を検討する。

Immunosuppression Protocol

Basiliximab + tacrolimus + MMF + steroids (1 month taper)

Preemptive Anti-HCV Therapy

<適応>
術後全身状態が安定、WBC >3000 cells/mm³, platelet >50,000 /mm³, Hb >9.0 g/dl

Splenectomy +

HCV-RNA < 6 log IU/mL

IFN-alpha-2b 3MU × 3/week + Rib 10mg/kg/day

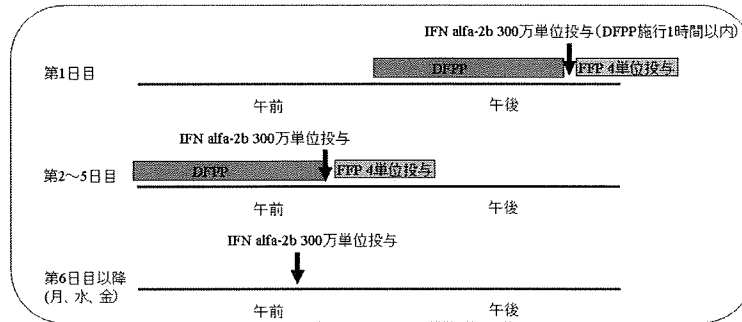
HCV-RNA ≥ 6 log IU/mL

DFPP + IFN-alpha-2b 3MU × 3/week + Rib 10mg/kg/day

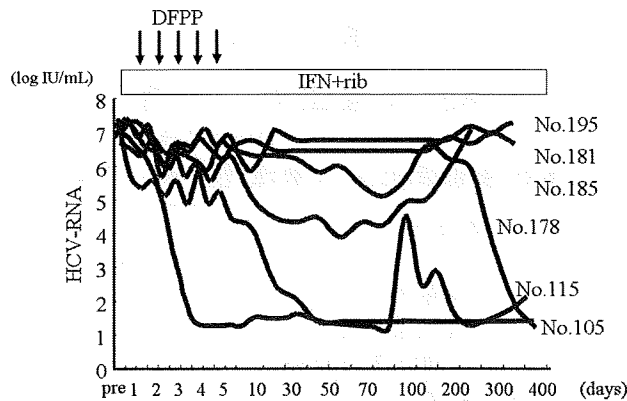
退院時 ↓

Peg IFN-alpha-2b 1.5ug/kg × 1/week + Rib 10~15mg/kg/day

DFPP併用インターフェロン+リバビリン療法プロトコール



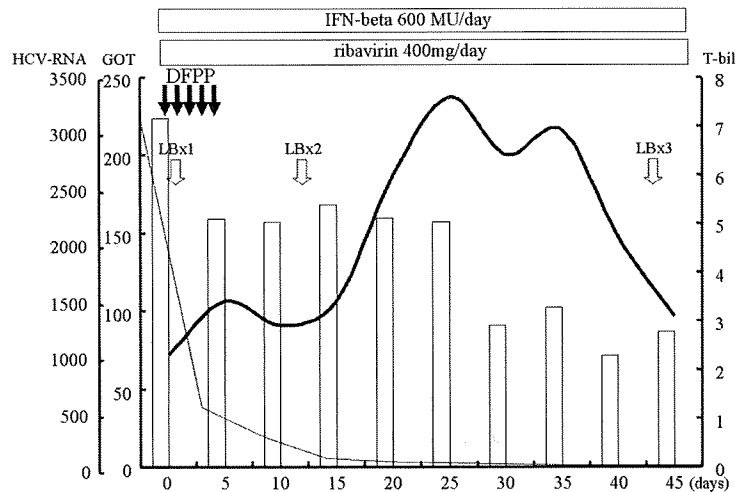
再発予防療法としてDFPP併用療法を行った症例



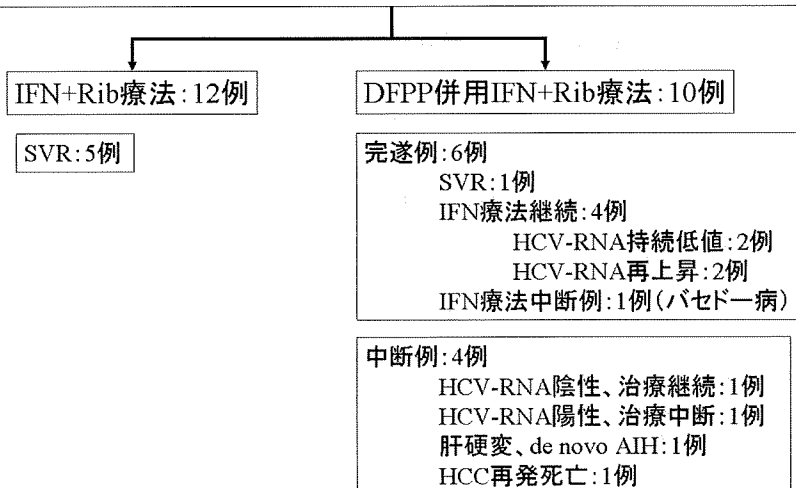
抗ウイルス療法施行時にDFPP療法を行った症例

Case	Age (y.o.)	Geno-type	HCV-RNA Pre-DFPP ($\times 10^3$ IU/mL)	Time to Tx (day)	Anti-HCV Tx	Times of DFPP	Follow up (month)	Outcome
3	45	1b	3100	619	alfa-2b +rib	5	33	FCH ↓
7	45	1b	2000	772	consensus Peg alfa-2b	5×2	23	AST/ALT ↓
12	50	1b	5000	68	beta	5	-	died (SFGS+FCH)

Fibrosing Cholestatic Hepatitis



生体肝移植後抗HCV療法施行症例:22例 (～2010年1月)



生体肝移植後の抗HCV療法抵抗例に対する
サイクロスポリンの有効性の検討

対象と方法

生体肝移植後抗HCV療法施行例:22例
(1997年9月~2010年1月)

抗ウイルス療法無効例: 8例
サイクロスポリンによる免疫抑制療法
(2007年10月~)
5例

C型肝炎に対する生体肝移植症例のうち、従来の抗ウイルス療法
施行後3ヶ月の時点でHCV-RNAの減少量が ≥ 2 log未満の症例

免疫抑制剤をタクロリムスからサイクロスポリンに変更し、
臨床経過、血液生化学検査、HCV-RNA量、
肝生検による組織学的検査を変更前と比較。

結果

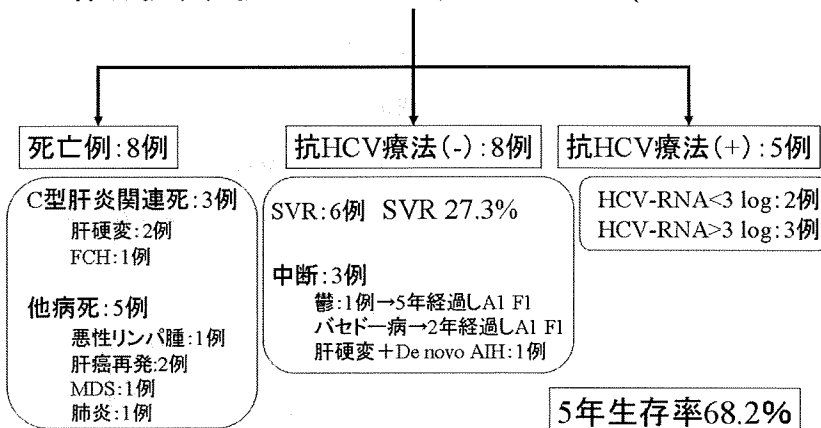
SVR症例
0/5

HCV-RNA量
3 log IU/mlの改善; 1例

組織学的検討
2年経過 A1F2 → A1F1
2年経過 A1F2 → A1F1 (IFN-)
2年経過 A2F3 → A2F2-3 (IFN-)
2年経過 A1F1 → A1F1
1年経過 A1F1 → A0F0~1

副作用
急性拒絶反応; 1例

生体肝移植後抗HCV療法施行症例:22例 (~2010年1月)



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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
豊田成司	HCV RNA陰性化時期および背景因子とSVR		第27回犬山シンポジウム記録	メディカルジャーナル	東京	2010	35-43
朝比奈靖浩	C型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと抗ウイルス療法の治療効果	犬山シンポジウム記録刊行会	C型肝炎	Medical Tribune	東京	2009	13-22
坂本 穰 榎本信幸	C型肝炎ウイルス変異と治療反応性	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	31-34
井上泰輔 坂本 穰 榎本信幸	ウイルス肝炎へのアルコールの影響	高後裕	最新医学・別冊新しい診断と治療のABC62	最新医学社	大阪	2009	133-139
坂本 穰 榎本信幸	肝炎ウイルスマーカー	白鳥敬子 菅野健太郎 坪内博仁 日比紀文	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	186-190
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
Nalesnik MA, Kanto T	Natural killer cells and hepatitis C virus infection	Lotze MT and Thompson AW	Natural killer cells: Basic science and clinical application	Elsevier	London	2010	571-587

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, Kumada H.	Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir.	J Cln 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	1-8	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.	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	1-10	2010
Kumada H, 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
Kumada H, 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

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.	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, <u>Suzuki F</u> , 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
Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Suzuki F</u> , 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, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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, <u>Suzuki F</u> , Akuta N, 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.	Intervirology	52	43-48	2009
Sezaki H, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, 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

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, 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
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
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 type2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	81	1584-1590	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
Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, <u>Suzuki F</u> , 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	Intervirolgy	52	179-188	2009
<u>Suzuki F</u> , 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, <u>Suzuki F</u> , 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コア関連抗原の有用性	肝臓	50 (10)	588-592	2009
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, <u>Toyota J</u> , 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
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, <u>Toyota J</u> , 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itose, I., <u>Kanto, T.</u> , Kakita, N., Takebe, S., Inoue, M., Higashitani, K., Miyazaki, M., Miyatake, H., Sakakibara, M., Hiramatsu, N., Takehara, T., Kasahara, A. and Hayashi, N.,	Enhanced ability of regulatory T cells in chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels than those with active hepatitis.	J Viral Hepat	16	844-852	2009
Kurokawa, M., Hiramatsu, N., Oze, T., Mochizuki, K., Yakushijin, T., Kurashige, N., Inoue, Y., Igura, T., Imanaka, K., Yamada, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Yoshihara, H., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Kiso, S., <u>Kanto, T.</u> , Takehara, T., Kasahara, A. and Hayashi, N.	Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis.	Hepatol Res	39	1-7	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., <u>Kanto, T.</u> , Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, 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
Kohga, K., Takehara, T., Tatsumi, T., Miyagi, T., Ishida, H., Ohkawa, K., <u>Kanto, T.</u> , Hiramatsu, N. and Hayashi, N.	Anticancer chemotherapy inhibits MHC class I-related chain a ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma.	Cancer Res	69	8050-8057	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
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., <u>Kanto, T.</u> , Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, 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	1-9	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., <u>Kanto, T.</u> , Kasahara, A., Takehara, T. and 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.	J Viral Hepat	16	586-594	2009.
Kurashige N, Ohkawa K, 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., Kiso, S., <u>Kanto, T.</u> , Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N.,	Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance.	J Gastroenterol	44	864-870	2009
Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, <u>Asahina Y.</u> , Izumi N, Enomoto N	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model	Biosystems	99	70-78	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
Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N.	Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.	Dig Endosc	21	67-72	2009
西口修平、泉並木、日野啓輔、鈴木文孝、熊田博光、伊藤義人、朝比奈靖造、田守昭博、平松直樹、林紀夫、工藤正俊	日本肝臓学会コンセンサス神戸2009：C型肝炎の診断と治療	肝臓	50	665-677	2009
Ichibangase T, <u>Moriya K</u> , Koike K, Imai K	Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics.	Biomed Chromatogr.	May; 23(5):	480-487	2009
Kumita W, Saito R, Sato K, Ode T, <u>Moriya K</u> , Koike K, Chida T, Okamura N.	Molecular characterizations of carbapenem and ciprofloxacin resistance in clinical isolates of <i>Pseudomonas putida</i> .	J Infect Chemother.	Feb; 15(1)	6-12	2009
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, <u>Moriya K</u> , Koike K.	Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Hepatol Res.	Jul; 39(7):	657-663	2009
Ode T, Saito R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, <u>Moriya K</u> , Koike K, Okamura N.	Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella oxytoca</i> isolates from clinical specimens in Japan.	Int J Antimicrob Agents.	Oct; 34(4):	347-350	2009
Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, <u>Moriya K</u> , Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K.	Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein.	Hepatology.	Aug; 50(2):	378-386	2009
Saito R, Uetera Y, Saito Y, Okamura N, <u>Moriya K</u> , Koike K.	Evaluation of the efficacy of a low temperature steam and formaldehyde steriliser by using biological indicators.	J Hosp Infect.	Oct; 73(2):	179-180	2009