

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）
(H21 年度) 研究報告書

PEG-IFN/RBV 難治例のウイルス学的特徴と新規抗ウイルス療法

研究分担者 芥田憲夫 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓センター 医員

研究要旨: PEG-IFN/RBV/Telaprevir(TVR) 3 剤併用療法中の早期ウイルス動態に影響する治療前のウイルス要因について検討した。治療導入後 12 週間以内の経時的 RNA 陰性化率は、1wk 2%, 2wk 34%, 4wk 80%, 6wk 92%, 8wk 95%, 10wk 94%, 12wk 90%と高率であった。Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)で、治療導入後 24hr の RNA 量が 3.0 log 以上低下する頻度は 3.0 log 未満の低下の頻度と比較して高率であった。更に、Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)は、24hr で 3.0 log 以上の RNA 量減少に寄与する独立要因であることが多変量解析で確認された。今回の検討では、NS5A-ISDR 変異数の早期ウイルス動態への影響は確認されなかった。今後は、3 剤併用療法の最終的な Sustained virological response に寄与する要因をウイルス・宿主・治療といった多方面から多変量解析で検討する必要がある。

A. 研究目的

当院では HCV-1b core aa70/91 置換[aa70 の arginine(Arg70)から glutamine(Gln70)もしくは histidine(His70)への置換と、aa91 の leucine(Leu91)から methionine(Met91)への置換]が Peginterferon/Ribavirin(PEG-IFN/RBV)併用療法難治要因であることを報告してきた。今回は新規抗ウイルス療法の中でも非常に強力な PEG-IFN/RBV/Telaprevir(TVR) 3 剤併用療法中の早期ウイルス動態に影響する治療前のウイルス要因について検討した。

B. 研究方法

当院で PEG-IFN α 2b/RBV/TVR を導入し 12 週間以上経過観察された HCV genotype 1b・高ウイルス量 67 例を対象とし治療中の RNA 陰性化率(TaqMan HCV;検出せず)を検討した。更に、治療開始後 48 時間以内のウイルス動態に寄与する独立要因(ウイルス・宿主・治療要因)を治療前の 25 因子を用いて多変量解析(Logistic regression analysis)で検討した。ウイルス要因としては、治療開始前の Core aa70/91 置換・NS5A-ISDR 変異数も含めて検討した。Core(aa1-191)・NS5A-ISDR(aa2209-2248)はダイレクトシーケンス法でアミノ酸配列を決定した。(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、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な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

治療導入後 12 週間以内の経時的 RNA 陰性化率は、24hr 0%(0/66), 48hr 0%(0/66), 1wk 2%(1/65), 2wk 34%(23/67), 4wk 80%(51/64), 6wk 92%(55/60), 8wk 95%(55/58), 10wk 94%(47/50), 12wk 90%(52/58)と高率に RNA 陰性化が得られた。

Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)で、24hr の RNA 量が 3.0 log 以上低下する頻度は 67%(14/21)であるのに対して 3.0 log 未満の低下の頻度が 31%(14/45)と統計学的に有意差を認めた(P=0.008)。一方、Core aa70/91 置換の 48hr における RNA 量低下への影響は確認されなかった。今回の検討では、NS5A-ISDR 変異数の早期ウイルス動態への影響は確認されなかった。

24hr で 3.0 log 以上の RNA 量減少に寄与する因子は、単変量解析で Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)(P=0.008), RNA 量(≥ 7.0 logIU/ml)(P=0.054)が有意差を示し、多変量解析でも Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)は独立要因として抽出された(P=0.014)。

D. 考察

HCV core 蛋白は STAT に結合しその活性化を抑制して IFN シグナル伝達経路を阻害することが報告されているが、HCV-1b core aa70/91 置換がこの様な経路を介した治療抵抗性メカニズムに関与している可能性が考えられる。PEG-IFN/RBV 併用治療効果予測因子として重要な Core aa70/91 置換の 3 剤併用療法における有用性に関する詳細な検討はこれまで行われていなかった。3 剤併用療法は非常に強力な治療であり治療導入後早期に RNA 陰性化が期待出来る。そのため今回の検討では 48 時間以内の早期ウイルス動態における Core aa 置換の有用性について検

討した。ウイルス動態は最終的な治療成績を反映することから考えると、今回早期ウイルス動態の予測に重要であることが確認された Core aa70/91 置換は最終的な Sustained virological response(SVR)予測因子としても有用であることが期待される。

E. 結論

HCV genotype 1b・高ウイルス量に対する PEG-IFN/RBV/TVR 併用療法導入後 12 週間以内の RNA 陰性化は高率であった。更に、Core aa70/91 置換は 3 剤併用療法開始後 48 時間以内の早期ウイルス動態にも影響することが確認され、PEG-IFN/RBV 併用療法のみならず 3 剤併用療法における有用性も確認された。今後は、3 剤併用療法の SVR に寄与する要因をウイルス・宿主・治療といった多方面から多変量解析で検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. 2009. 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. *Hepatology* 49:1056-1063.

2) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Kumada H. 2009. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. *J Clin Virol* (in press).

3) Akuta N, Suzuki F, 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 affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon and ribavirin. *J Med Virol* (in press).

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。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業 分担研究報告書

脾臓摘出が与える T 細胞免疫機能の変化に関する研究

研究分担者 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：近年、C 型肝硬変での血小板減少症例においても治癒を目標にした十分なインターフェロン療法を行うために、脾臓摘出術後血小板の回復を待ってから、積極的に充分量のペグインターフェロン・リバビリン治療を行われることがある。脾臓は、肺炎球菌をはじめとした encapsulated organism に対する抗体産生を担う特殊な機能を持つ臓器であることが知られている。このことは、Overwhelming post-splenectomy infection (OPSI)をはじめとした免疫不全兆候が、脾摘後に臨床的に出現し得ることと関連することとして知られている。脾臓には、B 細胞のみならず T 細胞や抗原提示細胞の存在を認めていることは知られているが、それらの細胞の肝硬変に伴う機能の変化や、脾摘の全身の免疫に及ぼす影響について詳細に検討されている事実は少ない。そこで今回我々は、脾摘術前後での C 肝硬変末梢 CD4 陽性 T 細胞の反応性を検討した結果、脾摘後 T 細胞の反応性が回復することが明らかとなり、その機序として疲弊 T 細胞から回復している可能性が示唆された。

共同研究者
下田慎治 九州大学病態修復内科学助教

の PD-1 リガンドの発現を免疫染色ならびに、脾臓単核球でのフローサイトメトリーで検討した。

A. 研究目的

C 型肝硬変でのペグインターフェロン・リバビリン治療前に血小板上昇を期待して施行する脾摘術自体が、HCV の排除に関与するかについて、おもに CD4 陽性 T 細胞について検討を行うことで明らかにする。

B. 研究方法

九州大学病院で摘出した C 型肝硬変症患者 (15 例) および非肝硬変 (ウイルス感染を伴わない胃癌・外傷性脾破裂・脾動脈瘤) 患者 (7 例) の脾摘前と脾摘後 1 月の末梢血、および機械的にミンスした脾臓より密度勾配法にて単核球を採取した。CD4 陽性 T 細胞をイムノビーズで分離し、抗 CD3 抗体および IL-2 存在下での細胞増殖能を ³H-TdR の取り込みで、サイトカイン (IFN- γ 、IL-10) 産生を ELISA で確認した。さらには CD4 陽性 T 細胞における表面マーカー (CD28, CD154, CTLA-4, PD-1) の発現をフローサイトメトリーで検討した。

一方、抗原提示細胞側の検討として脾臓で

(倫理面への配慮)

検体を匿名化した。また手術前に各症例より書面による承諾書を得、手術標本による細胞反応性のみならず焦点を絞り遺伝子情報についての検討は加えなかった。

C. 研究結果

肝硬変症患者においては、末梢血と比較して脾臓の細胞増殖能・サイトカイン産生能の有意な低下を認めた。また肝硬変での脾臓では非肝硬変の脾臓と比較して、PD-1 リガンドの発現が免疫染色ならびに、フローサイトメトリー両者での検討とともに亢進していた。

CD4 陽性 T 細胞の表面マーカーに関しては、活性化マーカー (CD28, CD154) に有意差を認めなかったが、抑制性マーカー (CTLA-4) および疲弊 T 細胞のマーカーである PD-1 が脾臓で有意に発現亢進していた。脾摘後には、末梢血 CD4 陽性 T 細胞の IFN- γ 産生が回復しており、さらには CTLA-4 陽性 T 細胞の頻度に変化はなかったが PD-1 陽性 T 細胞

の頻度が少なくなっていた。

D. 考察

PD-1 陽性 T 細胞は PD-1 のリガンドと結合して疲弊 T 細胞となり、細胞増殖能やサイトカイン産性能が低下することが明らかとなっている。肝硬変脾臓でこの細胞増殖能・サイトカイン産性能の低下を認めた PD-1 陽性細胞が増えており、さらに PD-1 リガンド陽性の抗原提示細胞が増えていた。実際に脾摘することで、末梢 CD4 陽性 T 細胞の IFN- γ 産生が回復し、さらには PD-1 陽性 T 細胞の頻度が少なくなっていたことから、肝硬変症脾臓では PD1/PD1-リガンド を介して、末梢性免疫寛容の誘導を部分的に担うことが示された。このため、末梢性免疫寛容を誘導する肝硬変症脾臓を摘出することで CD4 陽性 T 細胞の Th1 応答性が回復したものと考えられた。以上より C 型肝硬変患者での脾臓摘出は抗ウイルス療法を行う際に適切な支持療法である可能性が示された。

E. 結論

このことから脾摘術は CD4 陽性 T 細胞を疲弊 T 細胞からレスキューすることで免疫反応性を増強させ、その後のペグインターフェロン・リバビリン治療による HCV 排除の一助となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) CX3CL1 (fractalkine): A signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis.

Shimoda S, Harada K, Niino H, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Kikuchi K, Nakanuma Y, Mackay IR, Gershwin ME, Akashi K. Hepatology. In press

2. 学会発表

1) CX3CL1 を産生する肝臓構築細胞の検索
第 45 回 日本肝臓学会総会 (A165, 0-83)

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。

厚生労働省科学研究費
肝炎等克服緊急対策研究事業
分担研究報告書

HCV 感染において変動するマイクロ RNA の HCV 増殖への影響

研究分担者： 林 紀夫 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨：マイクロ RNA (miRNA) は多彩な細胞機能の調節に関与する短い RNA である。miRNA と HCV との関連では、mir-122 や IFN- β により誘導を受ける miRNA がその増殖を調節すると報告されている。今回我々は、肝癌細胞株 Huh7 細胞を用いて HCV 感染時において変動する miRNA についての検討を行った。細胞に HCV を感染させることにより増加する miRNA として mir-192, -194, -215 が、減少するものとして mir-320, -491 が同定された。これらの中で、mir-192, -,215, -491 は HCV 増殖を促進するものであることが示された。しかし、この 3 種の miRNA の HCV に対する作用は HCV IRES 活性の上昇、あるいは細胞増殖の促進を介したものであることは否定的であった。一方で、mir-491 は Akt の活性を強く抑制しており、PI3 キナーゼ阻害剤により mir-491 の作用が減弱することからも、この miRNA に関しては細胞内シグナルを制御することで HCV の増殖を調節しているものと考えられた。以上より、今回新たに HCV 増殖を制御しうる miRNA が明らかとなり、またこれらを用いた HCV 増殖制御の可能性も示唆された。

共同研究者

石田 永 大阪大学樹状細胞制御治療学
寄附講座助教

A. 研究目的

mRNA は約 22 塩基の短い単鎖 RNA であり、800-1000 種類存在すると考えられている。細胞内で mRNA の分解もしくは翻訳の阻害により、転写後のレベルで遺伝子発現を主に抑制的に修飾すると考えられている。遺伝子産物のうち約 30 % は miRNA により制御を受けるといわれ、発生、分化、増殖、

細胞死、癌化など多彩な細胞機能の調節に関与している。今までの miRNA と HCV との関連においては、肝特異的な mir-122 が HCV の 5'非翻訳領域に結合して、HCV の増殖に促進的に作用すること、IFN- β により誘導される miR-196, -296, -351, -431, -448 といった miRNA が HCV の増殖を抑制することが *in vitro* の実験で報告されている。また、C 型肝炎患者においては、肝における mir-122 の発現量とインターフェロン治療効果が相関するとされる。今回我々は、HCV 感染が miRNA の発現にどのように関与す

るか、また HCV 感染により変動を示す miRNA が HCV の増殖そのものに影響を与えるものかどうかについて、培養細胞系を用いて検討を行った。

B. 研究方法

肝癌細胞株 Huh7 細胞に細胞感染性 HCV を 5 m.o.i. にて感染させ、その 5 日後に細胞から RNA を回収し、miRNA の増減を mirVana bioarray V9.2 (Ambion) を用いて解析した。HCV 感染により変動がみられた miRNA に関しては、それらを HCV サブゲノムレプリコン細胞 Huh-RepSI もしくは HCV 感染 Huh7 細胞に導入し、HCV のコアもしくは NS5A のタンパク量をウエスタンブロットにて、また、RNA 量をリアルタイム PCR 法にて評価した。さらに miRNA を導入したものについて、細胞増殖レベルを WST アッセイで測定した。HCV IRES 活性の評価としては、CMV-Renilla luciferase をコントロールとする dicistronic vector を用いたデュアルレポーターアッセイを用いた。また、細胞内シグナルの活性化として、ERK、Akt のリン酸化を各々の特異的抗体を用いたウエスタンブロットで評価した。

C. 研究成果

HCV 感染時に 1.5 倍以上増加する miRNA として mir-192、-194、-215 が、0.66 倍以下に低下するものとして mir-320、-491 が同定された。そこで、これら miRNA を細胞内に導入して HCV に対する作用について検討を行った。Huh7-RepSI 細胞に導入すると、前述の 5 種類の miRNA のうち mir-192、-215、-491 の 3 種類において、

HCV タンパク量並びに RNA 量の増加が認められた。また、HCV を感染させた Huh7 細胞においても同様に、これら miRNA によりウイルス増殖が増加するという結果が得られた。次に、HCV IRES 活性に対する上記 miRNA の影響についての検討を dicistronic vector を用いて行った。しかし、cap 依存的翻訳と比較して HCV IRES の活性の有意な上昇を示すものではなく、mir-491 においては cap 依存的翻訳を低下させるが、HCV IRES 活性に対してはより強い低下を誘導した。次に miRNA の細胞増殖に対する影響について WST アッセイを用いて評価した。mir-491 を導入した細胞では、cap 依存的翻訳の抑制によると思われる増殖の低下がみられたが、それ以外のはコントロールと比較して有意な差は認めなかった。

HCV の複製において細胞内シグナルがその調節に大きな役割を果たしていると考えられており、その中で ERK と PI3 キナーゼ/Akt の活性に関して検討を行った。HCV レベルの上昇が認められた mir-192、-215、-491 において ERK のリン酸化レベルには有意な変化を認めなかったが、Akt のリン酸化レベルは mir-491 を導入した細胞において非常に強い抑制が認められた。そこで、PI3 キナーゼの阻害剤である LY294002 を培養液中に加えてさらに解析を進めたところ、LY294002 存在下においては mir-491 の HCV 増殖の亢進効果はみられなくなった。このため mir-491 による HCV 増殖への影響は主として Akt の活性抑制によるものと考えられた。

D. 考察と結論

miRNA は転写後レベルにおける遺伝子

発現調節因子として近年非常に注目されている。今回我々は HCV 感染時に変動する miRNA の検討を行った。その結果 5 種類の miRNA が同定され、そのうちの 3 種類では HCV の増殖を制御するものであることが明らかとなった。mir-192/215 は HCV 感染により増加し、mir-491 は減少するものであったため、HCV に対する影響に一定の方向性がみられなかった。しかし HCV の感染は、細胞にとってはそれを防御する反応としての mir-491 の減少と、また増加した mir-192/215 を HCV が活用して増殖を促進するという両面が存在しており、そのバランスによって HCV の増殖が調節されているのではないかと考えられた。今回の検討により HCV の増殖を制御する miRNA が新たに同定されており、今後は、実際の肝細胞における miRNA の解析、さらにはこれら miRNA の誘導もしくは抑制を介した HCV 増殖の制御による治療への応用の可能性が期待される。

E. 研究発表

なし

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

研究分担者 平松 直樹 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師

研究要旨：近年、腎移植例の予後改善により、腎移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の必要性が生じてきた。腎移植後 C 型肝炎に対して低用量 PegIFN/Ribavirin 併用療法を施行した 10 例の pilot study では、HCV-RNA 陰性化率が低く、また HCV-RNA が陰性化した症例でも陰性化時期が遅く、治療効果不良であった。一方、従来より、治療開始 12 週での HCV-RNA 陰性化の達成には、Peg-IFN 投与量が用量依存性に関与することが明らかにされている。以上の結果を受けて、本症例では、Peg-IFN 0.67 μ g/kg/week と比較的高用量より治療開始したが、flat response であったため、Peg-IFN 1.11 μ g/kg/week まで増量したところ、HCV-RNA 量漸減し、Peg-IFN 増量後 12 週にて HCV-RNA は検出感度以下となった。現在、重篤な副作用はなく、今後、長期投与にて著効が得られる可能性がある。このように、腎移植後 C 型肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法では、急性拒絶や高度貧血進行などの副反応に注意しながら、抗ウイルス効果のみられる PegIFN の至適量まで、1.2 μ g/kg/week を限度とし、増量を考慮すべきであると考えられた。

A. 研究目的

免疫抑制剤の進歩にともなう腎移植例の生命予後改善により、HCV キャリア腎移植例の肝病変進展が問題となってきた。本研究では、腎移植後 C 型肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法の投与方法の確立を目的として、自験例から考察を行った。

B. 研究方法

腎移植後 C 型肝炎に対する IFN 単独療法の結果、4 割に急性拒絶反応がみられた過去の治療成績を踏まえ、大阪大学を含む関連施設では、腎移植後 C 型肝炎に対する Peg-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法において、Peg-IFN を標準投与の 1/6 量 (0.25 μ g/kg/week) より開始し、4 週後に 1/3 量 (0.5 μ g/kg/week) に増量する方法 (Ribavirin 200mg/day or more days)

が施行されてきた。10 例に治療が導入され、現時点 (治療開始 4-48w 経過) では、急性拒絶反応、著明な腎機能悪化、高度貧血進行は認めていないが、HCV-RNA 陰性化は、Genotype 1b 群 8 例中 2 例 (治療開始後 24w, 28w に陰性化)、Genotype 2a 群 2 例中 2 例 (治療開始後 28w, 32w に陰性化) であった。Genotype 1 型に対しては HCV-RNA 陰性化率が低く、また HCV-RNA が陰性化した症例でも陰性化時期が遅く、治療効果不良と考えられた。

一方、我々は、OLF (Osaka Liver Forum) 多施設共同研究における解析結果から、治療開始 12 週での HCV-RNA 陰性化 (C-EVR) の達成には、Ribavirin 投与量には関連がなく、Peg-IFN 投与量が用量依存性に関与することを報告してきた (図 1)。即ち、ウイルス陰性化までは、Peg-IFN 投与量 1.2 μ g/kg/week 以

上を目標とし、 $1.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ 未満の場合でも Peg-IFN をできる限り多く投与する必要があることを示してきた。

以上を受けて、今回の症例では、至適 PegIFN 投与量を考慮し、良好な治療経過を得ている。以下に症例ならびに治療経過を示す。

症例検討

症例：71歳女性（体重45kg）

主訴：特になし

現病歴：1978年ネフローゼ症候群を発症。以後腎機能増悪し、1988年、生体腎移植を施行された。2000年、糖尿病発症し、近医受診時にC型肝炎と診断された。以後、AST/ALTは20-40U/mlにて推移していたが、長期予後が考慮され、2009年9月、PegIFN/Ribavirin併用療法導入となった。

合併症：1988年胆石、2001年胃潰瘍

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

嗜好品：飲酒(-) 喫煙(-)

治療開始時検査成績：肝機能は、AST 26IU/l、ALT 34U/l と正常範囲内であった。HCVはserotype 1、HCV-RNA量は $6.2\text{LogC}/\text{ml}$ と高ウイルス量であった。血算では、Hb 10.7g/dl、Plt $12.3\times 10^4/\mu\text{l}$ と低下していた。また、治療前の肝生検では、新犬山分類 A1/F2であった(表1)。

C. 研究結果(治療経過)：

Peg-IFN $\alpha 2b$ $30\mu\text{g}/\text{week}$ ($0.67\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) + Ribavirin 200mg/dayより治療を開始した。治療開始4週にて、ウイルス量の低下なく軽度上昇($6.5\text{LogC}/\text{ml}$)を認めたため、6週目より Peg-IFN $\alpha 2b$ $50\mu\text{g}/\text{week}$ ($1.11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$)に増量したところ、以後、4週毎に、

$5.0\text{LogC}/\text{ml}$ 、 $2.5\text{LogC}/\text{ml}$ 、 $1.2\text{LogC}/\text{ml}$ とHCV-RNA量の漸減がみられ、治療開始18週(Peg-IFN増量後12週)には、HCV-RNAは検出感度以下となった(図2)。この間、Hb低下に対して、Ribavirin 200mg連日投与より隔日投与としたが、WBC (Neu)、Pltの著減は認めなかった。

D. 考察

本症例では、前述のpilot studyでの治療結果から、Peg-IFN $0.67\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ と比較的高用量より開始した。しかし、抗ウイルス効果がみられず、flat responseであったため、患者の同意を得て、Peg-IFN $1.11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ まで増量したところ、HCV-RNA量漸減し、Peg-IFN増量後12週にて検出感度以下となった。現在、重篤な副作用はなく、今後、長期投与にて、著効が得られる可能性があるものと考えられる。

E. 結論

腎移植後C型肝炎に対するPegIFN/Ribavirin併用療法では、急性拒絶や高度貧血進行などの副反応に注意しながら、抗ウイルス効果のみられるPegIFNの至適量まで、 $1.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ を限度とし、増量を考慮すべきであると考えられた。今後、症例を重ねて検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, et al. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res.

- 2009 May;39 (5) :432-8.
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Peginterferon alfa-2b affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009 Aug;16 (8) :578-85.
 - 3) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, I et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009 Aug;16 (8) :586-94.
 - 4) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. 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*
 - 5) 平松直樹、小瀬嗣子、林紀夫. C型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 治療と新規抗ウイルス治療薬の開発状況. *Annual review 2009 消化器* 中外医学社 2009; 117-128.
- 法の治療ガイドラインについて” シンポジウム「肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証」第 13 回日本肝臓学会大会、第 51 回日本消化器病学会大会(京都) 2009
- 3) 小瀬嗣子、平松直樹、林 紀夫. “難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における薬剤投与量と治療効果について—多施設 (OLF) 共同研究—” パネルディスカッション「C 型慢性肝炎に対する peg-IFN+RBV 併用無効例に対する方策」第 13 回日本肝臓学会大会、第 51 回日本消化器病学会大会(京都) 2009
 - 4) 井上裕子、平松直樹、林 紀夫. “Genotype2 型 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における薬剤 adherence の影響—多施設 (OLF) 共同研究—” ワークショップ「C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の現況と問題点」第 38 回日本肝臓学会西部会(米子) 2009
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：なし

2. 学会発表：

- 1) 平松直樹. “C 型肝炎に対する治療方針のコンセンサス” コンセンサスマーケティング「C 型肝炎の診断と治療」第 45 回日本肝臓学会総会(神戸) 2009
- 2) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療

表1. 腎移植後C型肝炎に対するPeg-IFN/bavirin併用療法施行例(治療開始時検査所見)

血算		生化学			
WBC	4450 / μ l	AST	26 U/l	UA	6.1 mg/dl
(Neut)	3306 / μ l	ALT	34 U/l	Na	139 mEq/l
RBC	334×10^3 / μ l	ALP	164 U/l	K	4.4 mEq/l
Hb	10.7 g/dl	γ GT	57 U/l	CRP	0.60 mg/dl
Ht	31.4 %	LDH	190 U/l		
Plt	123×10^4 / μ l	T-Bil	0.7 mg/dl		
		TP	6.4 g/dl	感染症	
		Alb	3.1 g/dl	HBs-Ag	<0.05 U/ml
		ChE	119 U/l	HCV-RNA	6.2 LogIU/ml
止血		BUN	39 mg/dl	AFP	5 ng/ml
PT-%	85 %	Cr	1.25 mg/dl	PIVKA-II	18 mAU/ml
PT-INR	1.08	FBS	127 mg/dl	HCV serotype	Type 1
		HbA1c	5.7 %		

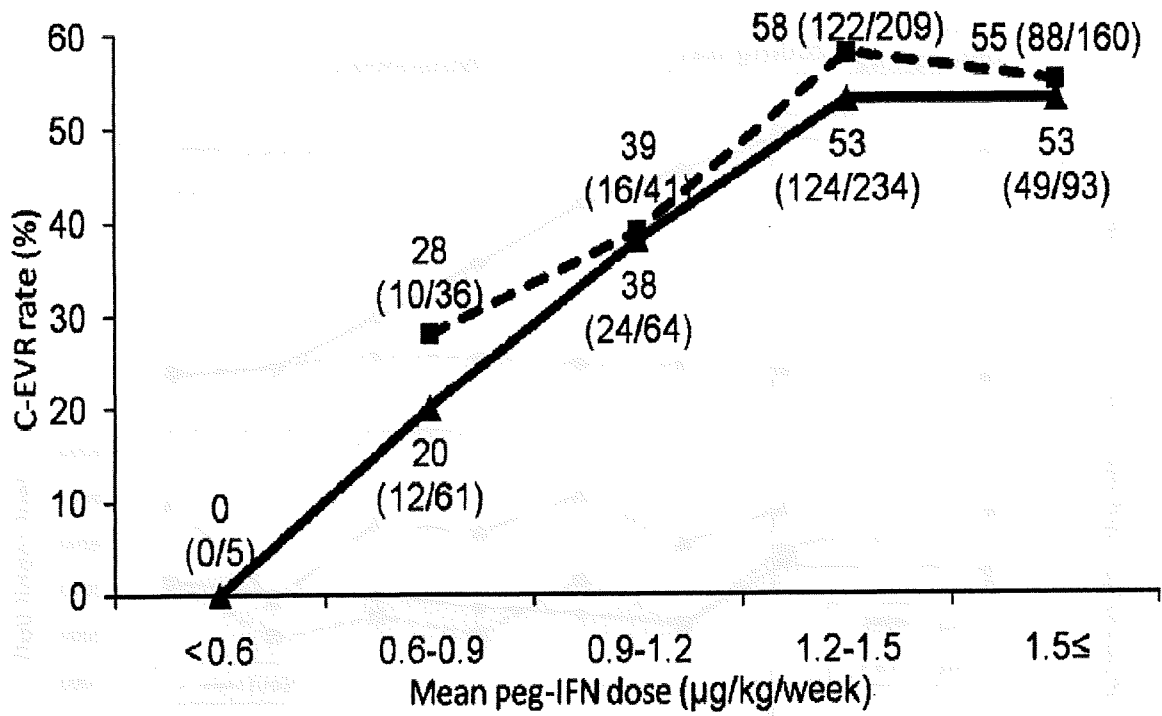


図1. 12週までのPeg-IFN平均投与量とEVR率 (Ribavirin投与量別)

■-----■ 12週までのRibavirin平均投与量, ≥ 10.6 mg/kg/day

▲————▲ 12週までのRibavirin平均投与量, < 10.6 mg/kg/day

(10.6mg/kg/dayは中央値)

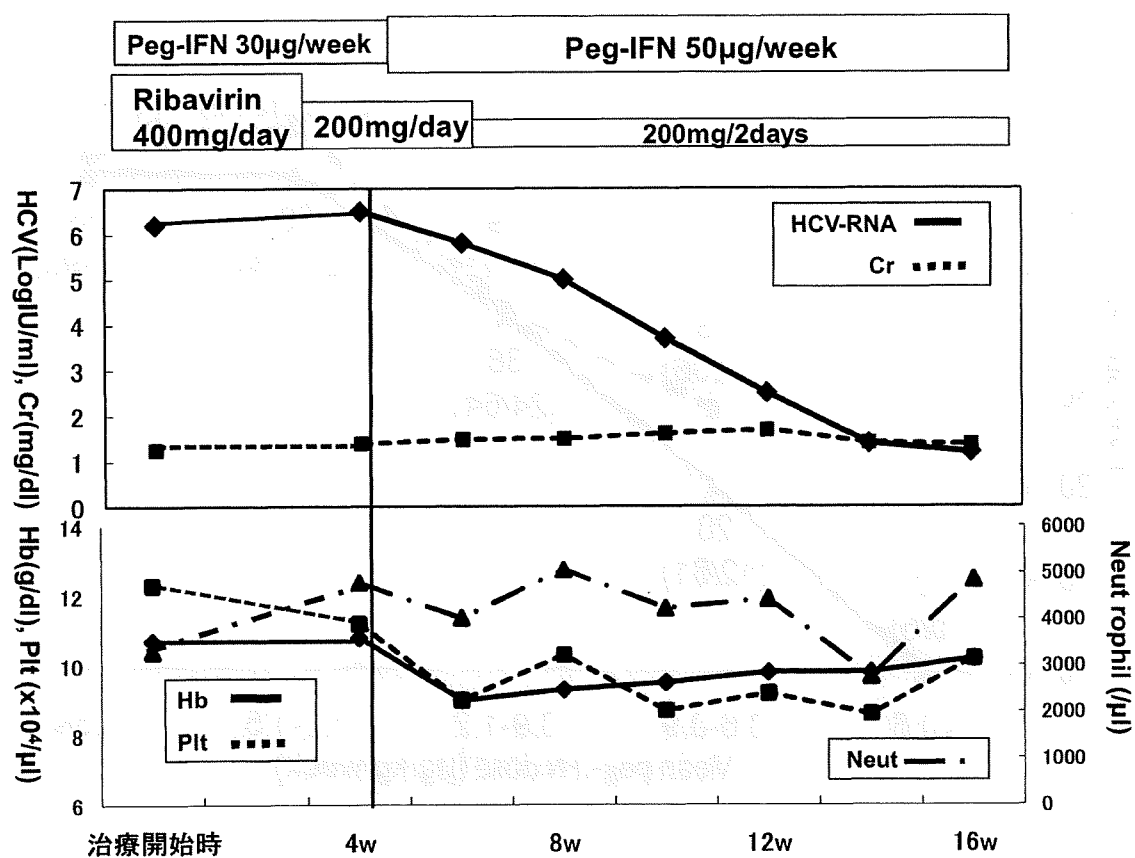


図2. 腎移植後C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法施行症例の治療経過。
 Peg-IFN増量(0.67μg/kg/week→1.11μg/kg/week)により、治療効果への反応性を認めた。

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
「C型肝炎難治症例の治療に関する研究」班
分担研究報告書

HIV感染C型慢性肝炎に対するPeg-IFN- α 2b
・リバビリン併用療法の治療成績と問題点

研究分担者 三田英治 国立病院機構大阪医療センター消化器科科長

研究要旨 HIV感染C型慢性肝炎に対するPeg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法の治療成績をまとめた。Genotype 1型18例中、HCV-RNA量が1,000KIU/mL以上の11例からは著効を示す症例はなく、一方1,000KIU/mL未満の7例からは6例が著効を示し、ウイルス量の多寡がPeg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法の治療効果を規定していた。他方、HAART治療は規定因子ではなかった。

A. 研究目的

近年HIV感染者数の増加に伴い、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus、以下HCV)およびB型肝炎ウイルスとの重複感染症例を多数経験するようになった。今後、HIV感染合併C型慢性肝炎を治療する機会が増加することが想定される。当院は近畿ブロックのHIV拠点病院であり、HIV感染C型慢性肝炎に対し、インターフェロン治療を多数行ってきたが、その中で今回はPeg-IFN(pegylated interferon) α 2b・リバビリン併用療法の治療成績をまとめ、今後の問題点を検討した。

B. 研究方法

1) 解析対象

対象は、Peg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法を行ったHIV感染合併C型慢性肝炎患者27例である。治療効果の解析は、下記の

3例を除いた24例である。除外した3例とは、(1) 現在治療中、(2) Peg-IFN- α 2a単独治療を先行、(3) 副作用でHAART治療をon→off→onさせ、免疫再構築症候群のスイッチもon→off→onとなり、その過程でおこった免疫誘導によって高ウイルス量(≥ 100 KIU/mL)から5KIU/mL未満になった時点でPeg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法が導入された症例、である。

2) 投与方法

Peg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法の投与量はweight-basedで、添付文書にしたがった。治療期間はHCV genotype 2型では24週間とした。一方、genotype 2型以外は原則48週間の治療期間とし、HCV-RNAの陰性化が治療開始12週目では達成できないものの、24週目に陰性化したlate responderでは72週まで治療期間を延長した。

C. 研究結果

1) 患者背景

血友病患者が 15 例（血友病 A が 13 例、血友病 B が 2 例、図 1）で、全員男性であった。血友病以外が 11 例（男性 10 例、女性が 1 例）で、結果 26 例中 1 例を除いて男性患者であった。

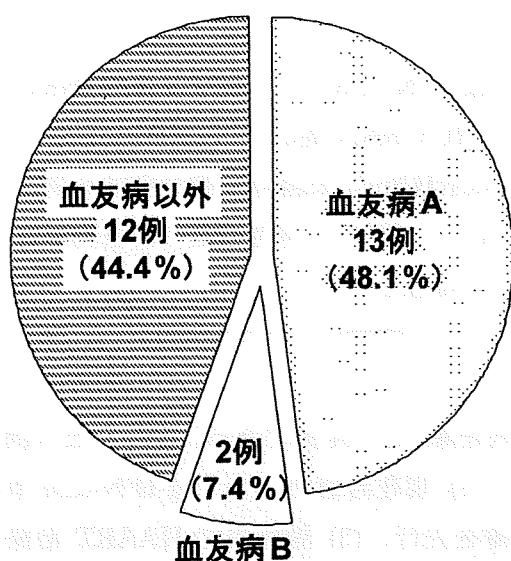


図 1 Peg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法を施行した HIV 感染 C 型慢性肝炎患者の基礎疾患における血友病の頻度（ongoing 例を含む）

21 例にすでに HAART 治療が導入されていた。インターフェロン（interferon、以下 IFN）初回治療が 23 例（先行 1 例を含む）、再治療が 4 例であった。4 例の前治療の内容は IFN 単独治療が 2 例、Peg-IFN- α 2a 単独治療が 1 例、IFN・リバビリン併用療法が 1 例であった。臨床診断としては、慢性肝炎が 22 例で、肝硬変が 5 例であった。前治療歴を有する患者、臨床診断が肝硬変である患者はすべて血友病患者で、血液製

剤による感染ののち、IFN 治療をこころみるも HCV 排除に至らず、病状が肝硬変まで進行したことが示唆され、早急な対策が必要であると考えられた。

次に治療効果を解析した 24 例に関する患者背景を検討した。HCV genotype は 1 型が 20 例（1a 型 5 例、1b 型 5 例、1 型までの検索にとどまったもの 10 例）、2a 型 2 例、3a 型 4 例と、日本では稀な genotype である 1a 型および 3a 型が含まれた。

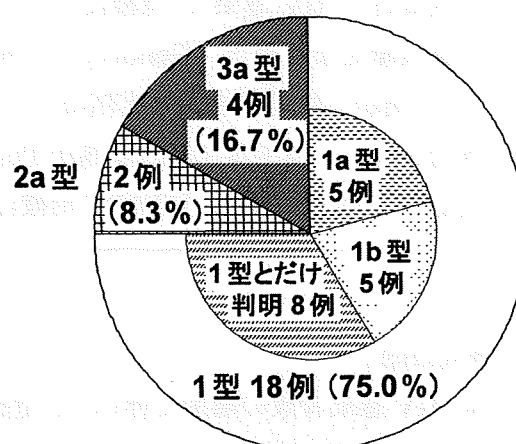


図 2 治療成績を解析した 24 例の HCV genotype

2) genotype・ウイルス量別の治療効果

Peg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法は高ウイルス量（ ≥ 100 KIU/mL）症例に対して導入したが、対象 24 例中には、治療説明時に 100KIU/mL 以上であったが開始の HCV-RNA 量が 88KIU/mL（導入後に判明）の 1 例も含まれる。

Genotype 1 型の 18 例中、ウイルス学的著効（sustained virological response、以下 SVR）が得られたのは 6 例で、HCV-RNA 量（KIU/mL）は 600、280、250、88、900、600 と全例が 1,000KIU/mL 未満であった（表）。再燃（transient response、以下 TR）

例は2例で、HCV-RNA量 (KIU/mL) は4,800、4,700；無効 (no response、以下NR)例のHCV-RNA量(KIU/mL)は3,400、2,500、1,300、2,000、3,900、5,000超、790、1,400、5,000超、5,000超であった。SVR例のHCV-RNA量はNR例に比し有意に低値であった。

一方、genotype 2a型の2症例は、HCV-RNA 3,100KIU/mL例がSVR、3,200KIU/mL例がTRであった。

Genotype 3aの4症例のHCV-RNA量 (KIU/mL) は170、700、910、2,500であったが、4症例ともNRであった。4例中3例が1,000KIU/mL未満であったがNRで、IFN治療に抵抗性のgenotypeと考えられた。

3) HAART治療の影響

HAART治療と治療効果を検討したが、相関を認めなかった。

Pt. No.	併存疾患	HAART	Age	Sex	前治療の有無	臨床診断	Geno-type	HCV-RNA (KIU/mL)	治療効果
12	血友病A	○	34	M	naïve	CH	1	88	SVR
10	血友病A	—	44	M	naïve	CH	1a	250	SVR
4	血友病A	—	28	M	naïve	CH	1a	280	SVR
1	血友病A	○	24	M	IFN+RBV	CH	1	600	SVR
19	血友病A	○	32	M	naïve	CH	1	600	SVR
17	—	○	46	M	naïve	CH	1b	900	SVR
15	—	○	39	M	naïve	CH	1b	4,700	TR
13	血友病A	○	26	M	naïve	CH	1a	4,800	TR
20	—	○	32	M	naïve	CH	1a	790	NR
5	血友病B	○	46	M	naïve	LC	1	1,300	NR
21	—	○	54	M	naïve	CH	1b	1,400	NR
6	血友病A	○	40	M	naïve	LC	1	2,000	NR
3	血友病A	○	29	M	IFNmono	LC	1	2,500	NR
2	血友病B	○	32	M	PEGmono	LC	1a	3,400	NR
8	—	○	35	M	naïve	CH	1	3,900	NR
16	—	—	29	M	naïve	CH	1b	>5,000	NR
24	—	○	33	F	naïve	CH	1	>5,000	NR
25	—	○	65	M	naïve	CH	1b	>5,000	NR
18	—	○	40	M	naïve	CH	2a	3,100	SVR
26	—	○	67	M	naïve	CH	2a	3,200	TR
11	血友病A	○	28	M	naïve	LC	3a	170	NR
14	血友病A	—	44	M	IFNmono	CH	3a	700	NR
22	血友病A	○	42	M	naïve	CH	3a	910	NR
23	血友病A	○	42	M	naïve	CH	3a	2,500	NR

表 HIV感染C型慢性肝炎に対するPeg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法の治療成績

D. 考察

原則的に高ウイルス量症例 (アンプリコア法で100KIU/mL以上)のみを対象として、Peg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法を行っている。しかしgenotype 1型症例にお

いては、高ウイルス量域でも『さらに高ウイルス量 (1,000KIU/mL以上)』でTRもしくはNRが多く、『比較的ウイルス量の少ない (100KIU/mL以上-1,000KIU/mL未満)』でSVRを多数認めた。以上より、

genotype 1型で1,000KIU/mL未満の症例では、たとえHAART治療が導入されていても、積極的にPeg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法をすすめるべきことを示している。

一方、genotype 1型および2a型のTR例は1,000KIU/mL以上の症例であった。日本におけるガイドライン通りの治療期間を遵守したが、HIV感染者ではresponse-guided therapyの概念より「さらに長いHCV-RNA陰性化時期」を考慮した方が望ましいと考えられた。

また日本では稀なgenotype 3a型は脂肪化をおこしやすいgenotypeと報告されており、治療抵抗性も示されている。今回、検討した4症例もNR例であり、プロテアーゼ阻害剤などの次世代治療の早期実現が望まれる。

E. 結論

HIV感染C型慢性肝炎では、HAART治療の有無はPeg-IFN- α 2b・リバビリン併用療法の抵抗因子とはいえ、事前の効果予測因子としてはgenotypeとHCV-RNA量が有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M.

Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1105-9.

- 2) 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, 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.* 2009 Aug 12. [Epub ahead of print]
- 3) 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. *J Viral Hepat.* 2009 Aug;16(8):586-94.

- 4) 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-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.* 2009 Aug;16(8):578-85.
- 5) Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E, Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol.* 2009;44(8):864-70.
- 6) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):601-7.
- 7) 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, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepatol Res.* 2009 May;39(5):432-8.
- 8) 田中靖人、四柳 宏、矢野公士、酒匂 赤人、三田英治、松浦健太郎、林 和彦、柘植雅貴、田尻和人、吉岡奈穂子、藤澤知雄、内田茂治、小池和彦. ユニバーサル HB ワクチネーション：是か非か？ *肝臓* 2009;50(10):598-604.
- 9) 森田香織、三田英治、宋 昌浩、太田高志、長谷川裕子、中水流正一、外山隆、葛下典由、高田晃宏、辻江正徳、宮本敦史、山本佳司、中森正二、加藤道夫. 骨転移巣で発見された異所性肝細胞癌の 1 例 *肝臓* 2009;50(7):383-389.
- 10) 眞能正幸、木下幸保、佐藤智晃、渡辺長治、山中淳、葛下典由、三田英治. 臨床検体を用いたエクルーシス試薬 Anti-HCV の評価 *医学と薬学* 2009;62(3):443-450.

- 11) 森田香織、由雄敏之、太田高志、三田英治、池田昌弘.【内視鏡データベース活用の時代】国立大阪医療センターにおける内視鏡ファイリングシステムと電子カルテの連携と課題 消化器内視鏡 2009;21(7):1100-1107.
2. 学会発表
- 1) 末吉由佳、中水流正一、荒木学、末村茂樹、満田千晶、大田真紀代、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵里子、外山隆、葛下典由、結城暢一、三田英治、山本佳司、加藤道夫. 腎機能障害を有する胆嚢原発小細胞癌の1例 第95回日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会 A489、2009.
- 2) 末村茂樹、中水流正一、荒木学、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵里子、外山隆、葛下典由、結城暢一、三田英治、児玉良典、山本佳司、加藤道夫. 塩酸ゲムシタピンが有効であった隣低分化内分泌癌の1例 第95回日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会 A438、2009.
- 3) 伊倉義弘、三田英治、中森正二、上田真喜子 単純性脂肪肝を母地に発生した肝細胞癌症例の臨床・病理学的要因 第95回日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会 A271、2009.
- 4) 葛下典由、三田英治、満田千晶、荒木学、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵里子、外山隆、葛下典由、結城暢一、三田英治、山本佳司、加藤道夫. Peg-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法抵抗性 C 型慢性肝炎患者に対する IFN β ブースター治療 第95回日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会 A216、2009.
- 5) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、今中和穂、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、乾由明、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. 肝線維化進展 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法における治療効果関連因子の検討 第95回日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会 A216、2009.
- 6) 三田英治、葛下典由、加藤道夫. ユニバーサル HB ワクチン 是か非か? 当科における B 型急性肝炎の現況 ユニバーサル HB ワクチンを是とする立場から 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓 50巻 Suppl.(1) A79、2009.
- 7) 倉繁奈緒、平松直樹、大川和良、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、土井喜宣、山田晃、福田和人、尾下正秀、三田英治、永瀬寿彦、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、柏原赳、林紀夫. B 型肝炎の基礎と臨床 ラミブジンからエンテカビルへの切替症例におけるラミブジン非耐性 B 型慢性肝疾患の治療成績 OLF 多施設共同研究 第45

- 回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓 50 巻 Suppl.(1) A75、2009.
- 8) 荒木学、葛下典由、三田英治、満田千晶、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、西出憲史、藤田実、宋昌浩、太田高志、長谷川裕子、森田香織、外山隆、中水流正一、結城暢一、山本佳司、加藤道夫. HIV感染者におけるB型急性肝炎に対する治療方針 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓 50 巻 Suppl.(1) A198、2009.
- 9) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、三田英治、福田和人、今井康陽、加藤道夫、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法におけるHCVコア領域アミノ酸変異と治療反応性ならびに治療後再燃との関連について 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓 50 巻 Suppl.(1) A234、2009.
- 10) 小瀬嗣子、平松直樹、井上裕子、薬師神崇行、望月圭、今中和穂、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、乾由明、吉原治正、井上敦雄、今井康陽、林英二郎、加藤道夫、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法における再燃予測とその対策 多施設(OLF)共同研究 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓 50 巻 Suppl.(1) A240、2009.
- 11) 満田千晶、外山隆、葛下典由、荒木学、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵理子、中水流正一、結城暢一、山本佳司、加藤道夫. C型慢性肝炎1型高ウイルス量LVR症例に対するPeg-IFN α 2b/Ribavirin併用療法72週投与の有用性の検討 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓 50 巻 Suppl.(1) A241、2009.
- 12) 大田真紀代、葛下典由、伊藤麻里、荒木学、末村茂樹、満田千晶、末吉由佳、太田高志、長谷川裕子、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、中水流正一、外山隆、結城暢一、三田英治. 核酸アナログ未治療のB型慢性肝疾患に対するエンテカピルの治療成績 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝 P-21 肝臓 50 巻 suppl. (2) A509、2009
- 13) 三田英治、葛下典由、外山隆、伊藤麻里、荒木学、末村茂樹、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、太田高志、長谷川裕子、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、中水流正一、結城暢一、加藤道夫. ラミブジン耐性のB型慢性肝疾患に対するアデホビル治療の長期成績 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝 P-25 肝臓 50 巻 suppl. (2) A510、2009
- 14) 葛下典由、荒木学、満田千晶、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、西出憲史、藤田実、長谷川裕子、宋昌浩、太田高志、森田香織、由雄敏之、中水流正一、外山隆、結城暢一、三田英治. HIV感染者におけるB型急性肝炎 第13回日本肝臓学会大会 2009年10