

平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：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課題番号：H19-肝炎-一般- 012研究代表者：熊田博光**I. 研究の意義**

(1) C 型慢性肝炎の Peg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤 3 者併用療法の治療成績がない。
 (2) C 型肝硬変症でウイルス陰性化を目指した IFN を含めた治療法の成績が検証されていない。
 (3) 肝細胞脂肪化・インスリン抵抗性の面から発癌の阻止を目的とした治療法の確立がされていない。
 (4) B 型慢性肝炎・肝硬変における核酸アナログ製剤の併用療法による肝発癌阻止を目指した治療法の確立がされていない。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 現時点の当院の成績は、プロテアーゼ阻害剤 3 者併用 24 週間の治療効果は、naive の SVR 率は 13/17 例 (76%) であり、従来に比し投与期間の短縮及び治療効果の向上が充分期待できた。
 (2) C 型代償性肝硬変 636 例中 IFN 単独 298 例：RBV 併用 338 例のウイルス陰性化率は、26.9%:35.4%であり発癌率は非著効例 32.8%, 著効 19.3%と改善されたことが判明した。
 (3) HMG-CoA 阻害剤の Fluvastatin を Peg-IFN+RBV に追加すると従来のウイルス陰性化率より 15.5%上昇し 65.8%へ向上した。
 (4) B 型肝硬変例へ核酸アナログ製剤を投与し発癌した 107 例と非発癌 417 例を検討したところ耐性ウイルス出現例や治療後も血清 AFP 値が上昇する症例は発癌リスクが高いことが判明した。

III. 3年間の研究成果

・ 研究代表者

(1) H19 : B・C 型慢性肝疾患症例の最適な治療法を年齢別、初回投与例、再治療例別に肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化 (ガイドライン) を作成。

(2) H20 : C 型肝炎は PEG-IFN+RBV 療法の 48 週と 72 週投与の治療効果の比較、肝硬変の PEG-IFN+RBV 療法と IFN 単独療法の治療効果、PEG-IFN+RBV 療法のクリティカルパスの作成。B 型肝炎は、肝硬変の各種核酸アナログ製剤使用中の発癌の有無、核酸アナログ製剤中止例の予後、de novo 型急性肝炎の現状を研究し H19 の治療の標準化ガイドラインを更新した。
 (3) H21 は、C 型肝炎は Genotype 2 の PEG-IFN+RBV 無効例の遺伝子変異からの検討、肝硬変の発癌予防としてウルソ・リーバクトの薬剤効果の検討等をおこなった。B 型肝炎では、ETV・LAM+ADV の変異株の出現頻度とその対処法の検討、Genotype 別の治療効果を検討し H20 のガイドラインの更新を行った。

・ 研究分担者 (岡上武)

(1) H19 : C 型肝炎の PEG-IFN/RBV 療法の治療効果予測としてコアのアミノ酸置換の有用性を検討し aa70, aa91 置換が予測因子として有用であることを報告。VI の (3) を参照

(2) H20 : B 型肝炎の核酸アナログ製剤中止基準を検討し LAM, IFN sequential therapy で e 抗原陰性化後に終了した症例が比較的良好でありウイルスマーカーとしてはコア関連抗原値の設定が大切である。
 (3) H21 : B 型肝炎の治療法で治癒症例の現状を把握し核酸アナログ製剤での長期投与により年率 7% (自然経過では 1%) の HBs 抗原陰性化率を認めた。今後、各種製剤の投与方法への検討により B 型肝炎も治癒できる可能性を示唆。

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

各種核酸アナログ製剤の耐性出現率

耐性ウイルス出現率

- ETV治療
 - naïve症例 298例 → 2例 (0.7%)
 - LAM既往 20例 → 1例 (5%)
- LAM治療 1091症例
 - a) ETV切り替え治療 169例
 - LAM耐性ウイルスなし 96例 → 0例 (0%)
 - LAM耐性ウイルスあり 73例 → 10例 (13.7%)
 - b) LAM+ADV治療 324例 → 4例 (1.2%)

LAM+ADVからETVに切り替え 9例 → 2例

↓
多剤耐性による難治症例
3例

Amino acid substitutions in the core region in non-SVR and rapid responder to combination therapy with interferon plus ribavirin for 24 weeks in 86 patients infected with HCV genotype 2a.

Presence of substitution site	Non-SVR (n=25)	Rapid Responder (n=61)	P*
aa 4	1 (4.0%)	15 (24.6%)	0.032
aa 23	2 (8.0%)	0 (0%)	0.082
aa 70	1 (4.0%)	0 (0%)	NS
aa 91	0 (0%)	4 (6.6%)	NS
aa 110	11 (44.0%)	34 (55.7%)	NS

Factor	Category	Odds ratio (95% CI)	P
Age (years)	1: ≥50	1	0.006
	2: <50	7.46 (1.79-31.3)	
Level of viremia (KIU/ml)	1: ≥1,000	1	0.013
	2: <1,000	4.33 (1.36-13.9)	
Substitution of aa 4	1: asparagine	1	0.039
	2: non-asparagine	9.97 (1.12-89.0)	

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) C型肝炎に関するウイルス側因子 (NS5A 変異やコアのアミノ酸変異) 等の最新検査に基づく治療方針の選択

(2) C型肝炎も IFN 複数回治療の有効性及び安全性の検討

(3) C型肝炎の IFN 少量長期投与療法の有効性及び安全性の検討

(4) B型肝炎の核酸アナログ製剤 (ETV) 治療薬における耐性出現率の検証

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 厚生労働省 C型肝炎の PEG-IFN+RBV 治療 72 週延長投与の医療助成が実現

(2) 日本肝臓学会ホームページに【医療従事者の皆様へ厚生労働省研究班によるウイルス性肝疾患の治療ガイドライン】を掲載 (3) 日本肝臓学会発行 Hepatology Research へ【Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B and C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan】投稿し 2010 年 1、2 月号に掲載予定 (4) 市民公開講座を仙台・東京・長野・静岡等で 9 回開催し最新の治療法の啓蒙活動を開催

VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**研究代表者**

(1) Kumada H, Okanou 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 in press

(2) Kumada H, Okanou 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 in press

研究分担者

(3) Okanou 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 2009; 44: 952-963

(4) 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; 16: 586-594

(5) 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 2009; 49(6): 2125; author reply 2125-2126.

(6) Mori N, Imamura M, Kawakami Y, Saneto H, Kawaoka T, Takashi S, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitution in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy. J Med Virol 2009 Apr; 81(4): 640-649.

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴 なし ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者) なし
 主な研究課題 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臨床的研究 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

・これまでの研究実績

1. 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. 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. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 452-458
2. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological Response and Hepatocarcinogenesis in Lamivudine-resistant Hepatitis B Virus Genotype C Patients treated with Lamivudine plus Adefovir Dipivoxil. *Intervirology* 2009; 51(6): 385-393
3. 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. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 1032-1039
4. 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* 2009; 49: 739-744
5. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus Load. *Internal Medicine* 2009; 48: 253-258
6. Arase Y, Fumitaka S, Ikeda K, Kumada H, Tsuji H, Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology* 2009; 44(10): 1064-1070
7. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Significance and necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *American Journal of Medicine* 2009; 122: 479-486
8. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *Journal of Viral Hepatitis* 2009; 16: 437-443
9. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin. *Hepatology Research* 2009; 39: 346-354
10. Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, 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* 2009; 115: 571-80
11. *Sezaki H, Suzuki F, 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 2009; 52: 43-48*
12. *Sezaki H, Suzuki F, 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 2009; 54: 1317-1324*
13. *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. Journal of Medical Virology 2009; 81: 27-33*
14. *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 2009; 29: 736-742*
15. *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. Hepatology Research 2009 in press*
16. *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. Hepatology Research 2009; 39: 439-447*
17. *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? Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009; 24: 429-435*
18. *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 Gastroenterology 2009; 44: 952-963*
19. *Hoshida Y, S M. B. Nijiman, Kobayashi M, J A. Chan, J-P Brunet, D Y. Chiang, A Villanueva, P Newell, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe M, S Gabriel, S L. Friedman, Kumada H, J M. Llovet, T R. Golub. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. Cancer Research 2009; 69(18): 7385-7392*
20. *Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sata M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Daniel J. Tenny, Omata M. Two cases of development of entecavir resistance*

during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 403-410

21. 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, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nature genetics* 2009; 41(5): 591-595
22. Shindo M, Cyayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 2009; 3: 445-452
23. 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* 2009; 52: 301-309
- 24 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、田中榮司、市田隆文、溝上雅史、鈴木一幸、興芝眞彰、森脇久隆、日比紀文、林紀夫、國土典宏、藤澤知雄、石橋大海、菅原寧彦、八橋弘、井戸章雄、滝川康裕、井上和明、桶谷真、宇都浩文、中山伸朗、内義隆文、多田慎一郎、木曾真一、矢野公士、遠藤龍人、田中靖人、梅村武司、熊谷公太郎・免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告・肝臓 2009; 51(1): 38-42
- 25 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HBc関連抗原の有用性・肝臓 2009; 50(10): 588-589
- 26 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. *Internal Medicine* 2009 in press
- 27 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. *Journal of Medical Virology* 2009 in press
- 28 Gura 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. Amino acid substitutions in the Hepatitis C virus core region are important predictors of Mortality after first treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Intervirology* 2009 in press
- 29 Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada

- H. Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. Journal of Medical Virology 2009 in press*
30. 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. *Hepatology Research* 2009; 39: 1056-1063
31. 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. *Journal of clinical virology* 2009 in press
32. 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. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009 in press
33. 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. *Scand J Gastroenterol* 2009 in press
34. 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. *Hepatology Reserch* 2009 in press
35. 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* 2009 in press
36. 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. *Journal of Medical Virology* 2009 in press
37. 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. *Hepatology Reserch* 2009 in press
38. 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. Hepatology Reserch 2009 in press*
39. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. 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. *Journal of Medical Virology* 2008; 80: 1354-1362
 40. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy of Low-Dose Intermittent Interferon-Alpha Monotherapy in Patients Infected With Hwpatitis C Virus Genotype 1b Who Were Predicted or Failed to Respond to Pegylated Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy. *Journal of Medical Virology* 2008; 80:1363-1369
 41. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Efficacy in Patients with Dose Reduction in Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *Intervirolgy*2008; 51:1-6
 42. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. The Efficacy of Short-term Interferon-beta Therapy for Type C Cirrhotic Patients with Genotype 2a and Low Virus Load. *Internal Medicine* 2008; 47:1085-1090
 43. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Suitable Treatment Period in patients with Virological Response during Combination Therapy of Pegonterferon and Ribavirin for Chroic Hepatitis C. *Intenal Medicine* 2008; 47:1301-1307
 44. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H. Prolonged-Efficacy of Bisphosphonate in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Chronic Liver Disease. *Journal of Medical Virology* 2008; 80:1302-1307
 45. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Potential of laparoscopy in chronic liver disease with hepatitis B and C viruses. *Hepatology Research* 2008; 38:877-885
 46. Hirakawa M, Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation sysytem using an expandable needle. *Liver International* 2008; 28(2): 214-219
 47. Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Murashima N, Saitoh S, Someya T, Tsubota A, Kumada H. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2008; 43:63-70
 48. Kwamura Y, Arase K, Ikeda K, Suzuki F, Suziki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Kumada H. The Efficacy of Short-term Interferon-beta Therapy for Chronic Hepatitis C Patients with Low Viurs Load. *Internal Medicine* 2008; 47, 355-360
 49. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Changes in viral loads

- of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy. Hepatology Research 2008; 38:132-140*
50. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazaki F, Kage M, Seriu T, Omata M, Kumada H. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: Randomized controlled trial in Japanese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008; 29(9):1-7*
51. 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, Kumada H. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: Two-year follow-up. *Journal of Hepatology 2008; 48:923-931*
52. 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. *Internal Medicine 2008; 47:1637-1643*
53. Kasahara A, Kita K, Tomita E, Toyota 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 2008; 43:464-472*
54. 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. *Hepatology Research 2008; 38:27-36*
55. 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 2008; 28, 1:9-16*
56. 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. *The New England Journal of Medicine 2008; 359(19): 1995-2004*
57. 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. *Internal Medicine 2008; 47:1827-2834*
58. Kawamura Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H. The efficacy of short-term interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low virus load. *Internal Medicine 2008; 47: 355-360*
59. 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. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver

- cirrhosis due to hepatitis C virus. Journal of Gastroenterology 2008; 43: 63-70.*
60. Saneto H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. *Clinicopathological features, background liver disease and survival analysis of HCV-positive patients with hepatocellular carcinoma: Differences between young and elderly patients. Journal of Gastroenterology 2008 in press*
61. 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, Kumada H. *Change of hepatitis B virus genotype in acute and chronic infections in Japan. Journal of Medical Virology 2008; 80:1880-1884*
62. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. *Diabetes mellitus worsens the recurrence rate after potentially curative therapy in patients with hepatocellular carcinoma associated with nonviral hepatitis. J Hepatology 2008; 23: 1739-1746*
63. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. *Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. Hepatology 2007; 46: 1357-64*
64. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Koyama R, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H. *Long-Term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. Intervirology 2007; 50:16-23*
65. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. *Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. Journal of Hepatology 2007; 46:403-10*
66. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. *Long-Term presence of HBV in the sera of chronic hepatitis b patients with HBsAg Seroclearance. Intervirology 2007; 50:161-65*
67. Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Sezaki H, Akuta N, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. *Factors associated with the virological response of Lamivudineresistnt hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine. Journal of Gastroenterology 2007; 42:368-74*
68. Kawaoka T, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Arase Y, Sezaki H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. *Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis B infection. Journal of Gastroenterology 2007; 42:395-401*
69. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. *Selection of a virus strain resistant to entecavir in a nucleoside-naïve patient with hepatitis B of genotype H. Journal of Clinical Virology 2007; 39:149-52*
70. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka

- T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Prolonged-Interferon therapy reduce hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. Journal of Medical Virology 2007; 79:1095-1102*
71. *Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Kumada H. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. Hepatology Research 2007; 37:661-66*
72. *Suzuki F, Kumada H. Interferon and lamivudine monotherapy on chronic hepatitis B in Japan. Hepatology Research 2007; 37:S42-S46*
73. *Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. Hepatology Research 2007; 37:787-92*
74. *Hasegawa E, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy and anticarcinogenic activity of interferon for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis in patients with genotype 1b low viral load or genotype2. Hepatology Research 2007; 37:793-800*
75. *Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H. Loss of hepatitis B surface antigen from the serum of patients with chronic hepatitis treated with lamivudine. Journal of Medical Virology 2007; 79:1472-77*
76. *Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. Journal of Medical Virology 2007; 79:1686-95*
77. *Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. Intervirology 2007; 50:361-68*
78. *Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Successful treatment of an Entecavir-resistant hepatitis B virus variant. Journal of Medical Virology 2007; 79:1811-17*
79. *Chihara E, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Prolonged Hepatitis after acute infection with genotype H hepatitis B virus. Internal Medicine 2007; 46: 1847-51.*
80. *Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active hepatitis C. Hepatology Research 2007; 37: 287-93.*
81. *Kawamura Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. The American*

- Journal of Medicine* 2007; 120: 1034-41.
82. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy. *Hepatology Research* 2007; 38: 132-140.
83. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Changes in serum KL-6 level after combination therapy of peglated of interferon and rivabirin. *Internal Medicine* 2007; 38: 132-140.
84. Nishide T, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Koyama R, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H. Clinicopathological improvement of non-alcoholic steatohepatitis associated with weight loss during a 14-year follow-up period (CASE REPORT) *Liver International* 2007; 27: 1422-1427.
85. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Interferon-induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C infection. *Journal of Medical Virology* 2007; 79: 1485-1490
86. Hirakawa M, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H. New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation system using an expandable needle. *Liver International* ISSN 2007; 1478-3223.

・平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究 (22200301)

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業

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

H19-肝炎一般-012

研究代表者
熊田博光

研究分担者

- 岡上 武
- 恩地 森一
- 森脇 久隆
- 泉 並木
- 向坂 彰太郎
- 田中 榮司
- 茶山 一彰
- 竹原 徹郎
- 榎谷 真
- 芥田 憲夫

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
平成19年度から21年度の共同研究テーマ

C型肝炎

平成19年度

1. NS5A-ISDR、HCV Core領域からみた完全著効例と無効例の検討
2. C型肝炎肝硬変のIFN投与著効例からの発癌とその長期予後
3. 高齢者(65歳以上)の自然経過例と治療経過例の検討
4. Peg-IFN+Ribavirin併用療法のカリテイクパスの作成

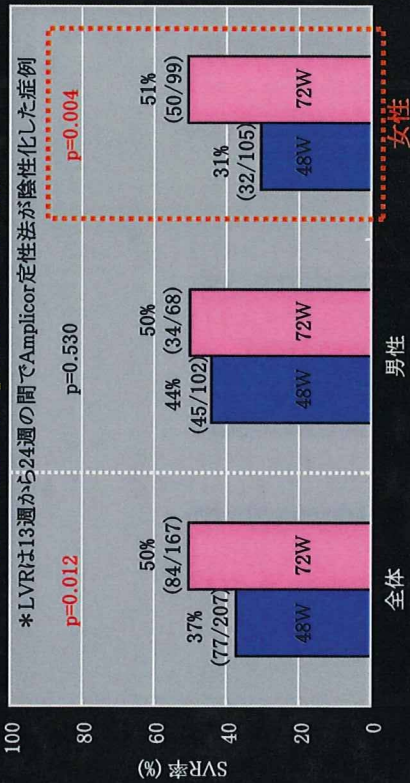
平成20年度

1. Peg-IFN+Ribavirin併用療法48週vs72週の治療効果の比較
2. 肝硬変のRibavirin併用療法とIFN単独療法の治療効果の比較
3. Peg-IFN+Ribavirin併用療法のカリテイクパスの作成

平成21年度

1. ISDRの変異・Core(aa70,aa91)置換からみた1b,高ウイルス量の治療効果
2. HCV Genotype 2 のIFN+RBV併用無効例の遺伝子変異を含めた検討
3. プロテアーゼ治療の現状
4. 肝硬変の発癌予防(ウルソ・インターフェロン・リーバビン・レチノイド)

LVRに対するPEG-IFN/RBV併用療法48週・72週投与の治療成績比較
(Late Viral Responder N=374例)



1b,高ウイルス量治療中のLVR症例は、SVRを目指し72週投与とする。

平成21年度より医療費助成の対象の基準となった。

21-1. ISDRの変異・Core(aa70,aa91)置換からみた1b,高ウイルス量の治療効果

1b,高ウイルス量症例における48週間リバビリン併用療法に寄与する因子 (n=380例)

SVRに寄与する因子

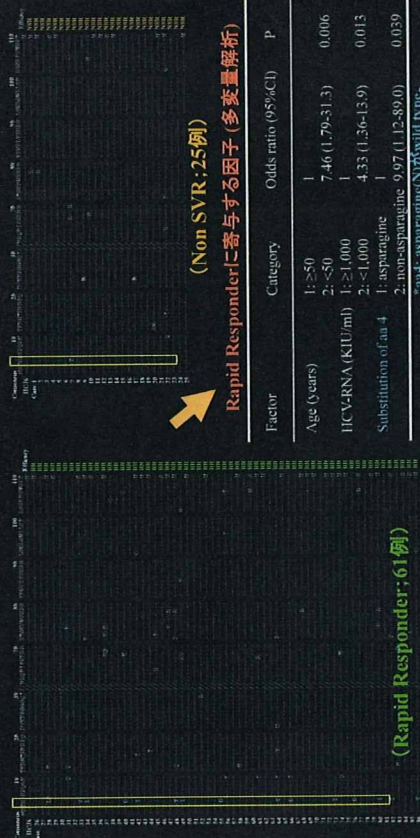
Factor	[Category]	Risk ratio (95%confidence interval)	P
性別	1; 女性 2; 男性	3.99 (1.87-8.51)	<0.001
ISDR変異数	1; 0-1 2; >2	7.25 (2.52-20.8)	<0.001
Core aa70 置換	1; mutant 2; wild	2.40 (1.12-5.17)	0.025

NVRに寄与する因子

Factor	[Category]	Risk ratio (95%confidence interval)	P
Core aa70/91置換	1; double wild 2; non-double wild	3.14 (1.37-7.19)	0.007
性別	1; 男性 2; 女性	2.56 (1.14-5.75)	0.023

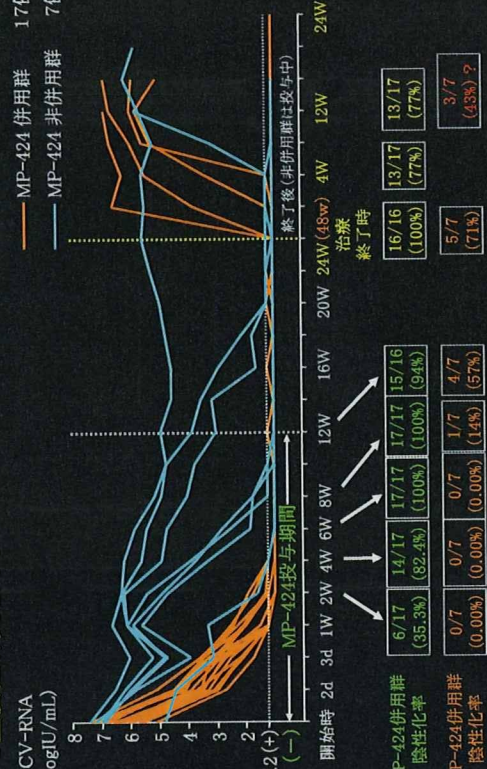
IFN+RBV 併用療法に寄与する因子は、ISDRとCore aa70/91である。

21-2. HCV Genotype 2 のIFN+RBV併用無効例の遺伝子変異を含めた検討



HCV Genotype 2 のIFN+RBV併用無効に寄与するアミノ酸置換は、aa4である。

C型慢性肝炎を対象にしたプロテアーゼ併用療法のHCV-RNAの推移



Genotype 1 のプロテアーゼ併用24週間療法は、治療効果が高く、将来最先端の治療となる。

C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (48-72週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間)
1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2a : Pegasys + Ribavirin : Copegus (48-72週間) β-IFN : Feron + Ribavirin : Rebetol (48-72週間)	
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

- ### 治療目的の再治療
1. 初回IFN再燃・無効例への再投与はIFN+Ribavirin併用療法48週間～72週間投与が、治療の基本である。
 2. 初回IFN+Ribavirin併用療法再燃 (治療後36週までにHCV-RNA陰性化例) への再投与は(αまたはβ)-IFN+Ribavirin併用療法72週間投与が望ましい。
 3. Ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与するホスト側の因子である、IL-28のSNPおよび、ウイルス側の遺伝子である(Core領域70,91の置換、ISDR変異) Real time PCR法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。
 4. うつ病・うつ状態などα-IFNが不適応および、PEG-IFN-α+RBV併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN-β+RBV併用療法を選択する
- ### 進展予防(発癌予防)の治療
1. Ribavirin併用療法は非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例では、発癌予防目的のIFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤 (Peg製剤を除く) は、在宅自己注射が可能。
 2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝保護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
 3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。 stage 2-3 (F2~F3)では、極力正常値ALT ≤ 30IU/Lにcontrolする。

肝硬変を含めたウイルス性肝炎疾患の治療の標準化に関する研究
平成19年度から21年度の共同研究テーマ

B型肝炎

平成19年度

1. エンテカビル変異株の出現頻度と予後
2. B型肝炎インターフェロン投与例の長期予後・肝発癌の検討
3. de novo B型肝炎急性肝炎の臨床学的特徴および発症後の予後(継続)

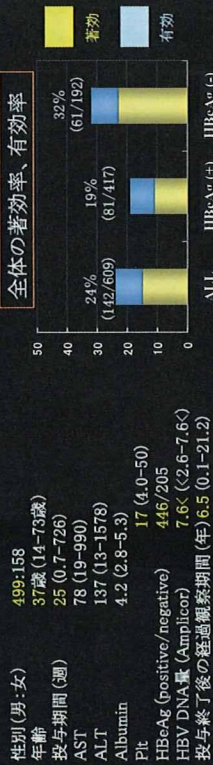
平成20年度

1. HBV Genotype別にみたIFN治療効果の検討
2. B型肝炎硬変の各種核酸アナログ製剤使用中の発癌例の検討
3. B型肝炎の各種核酸アナログ製剤中止例の予後
4. de novo B型肝炎急性肝炎の臨床学的特徴および発症後の予後(継続)

平成21年度

1. HBV Genotype別のインターフェロン・核酸アナログ治療効果 (HBs抗原消失率)
2. Entecavir・Adefovir (Lamivudine併用)の変異株の出現頻度とその対処法の検討
3. B型肝炎・C型肝炎のクリティカルパスの実態

21-1. HBV Genotype別のインターフェロン・核酸アナログ治療効果 (HBs抗原消失率)
B型肝炎に対するIFN治療効果の検討 (N=609)



Factor	Category	Risk ratio (95% confidence interval)	P
Age	1: 35 <	3.778 (1.613-8.847)	0.002
	2: < 35		
Genotype	1: C	5.225 (1.639-16.653)	0.005
	2: A or B		
HBV DNA量	1: 7 <	2.832 (1.205-6.609)	0.017
	2: 7 >		

B型肝炎の治療は、年齢・ウイルス量・Genotypeを考慮して治療すべきである。
35歳以下は、drug freeを目指しIFNを第一選択とする。

肝硬変を含めたウイルス性肝炎疾患の治療の標準化に関する研究
平成19年度から21年度の共同研究テーマ

B型肝炎

平成19年度

1. エンテカビル変異株の出現頻度と予後
2. B型肝炎インターフェロン投与例の長期予後・肝発癌の検討
3. de novo B型肝炎急性肝炎の臨床学的特徴および発症後の予後(継続)

平成20年度

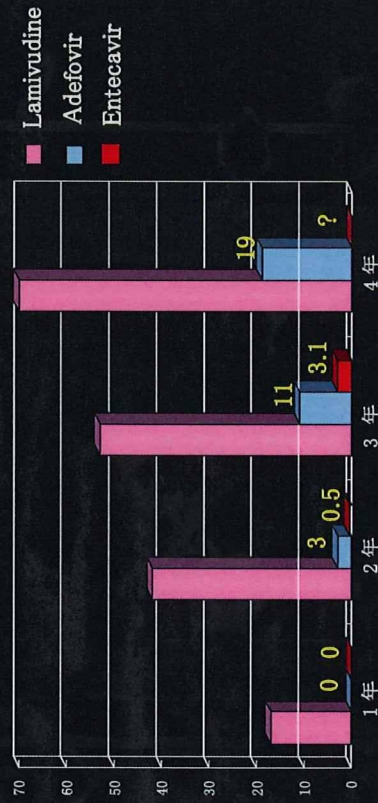
1. HBV Genotype別にみたIFN治療効果の検討
2. B型肝炎硬変の各種核酸アナログ製剤使用中の発癌例の検討
3. B型肝炎の各種核酸アナログ製剤中止例の予後
4. de novo B型肝炎急性肝炎の臨床学的特徴および発症後の予後(継続)

平成21年度

1. HBV Genotype別のインターフェロン・核酸アナログ治療効果 (HBs抗原消失率)
2. Entecavir・Adefovir (Lamivudine併用)の変異株の出現頻度とその対処法の検討
3. B型肝炎・C型肝炎のクリティカルパスの実態

21-2. Entecavir・Adefovir (Lamivudine併用)の変異株の出現頻度とその対処法の検討

各種核酸アナログ製剤の初回症例の変異株出現率

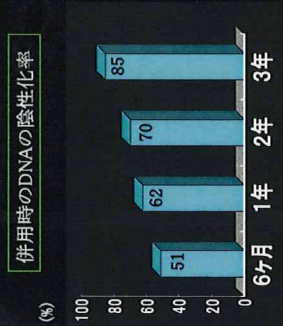


初回の核酸アナログ治療の第一選択は、Entecavirである。

21-2. Entecavir・Adefovir (Lamivudine併用)の変異株の出現頻度とその対処法の検討

Lamivudine 耐性ウイルス出現例に対する治療法の選択

Adefovir



Entecavir



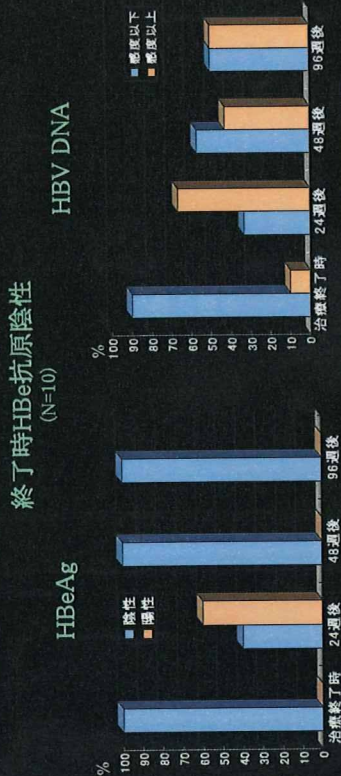
Lamivudine 耐性ウイルスに対する治療は、Adefovir併用療法が原則である。

B型肝炎に対する核酸アナログ治療の耐性ウイルス出現率

- 耐性ウイルス出現率
- 1) ETV治療 naive症例 324例 → 2例(0.7%)
- 2) LAM治療 1091症例
 a) ETV切り替え治療 169例
 LAM耐性ウイルスなし 96例 → 0例(0%)
 LAM耐性ウイルスあり 73例 → 10例(13.7%)
- b) LAM+ADV治療 324例 → 4例(1.2%)

核酸アナログ多剤耐性率は、0.2% (3/1409)と現時点では極めて低率である。

HBe抗原陽性例に対するSequential Tx.終了後の経過



35歳以上でe抗原陽性ではdrug freeを目指す。
 Sequential Therapyはこの治療の選択肢のひとつとなる。

35歳未満・以上のB型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 3IU/Lで：HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、
 HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上、肝硬変では、3 log copies/mL以上

35歳未満

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① IFN長期投与(24-48週) ② Entecavir	① IFN長期投与(24-48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① 経過観察 ② IFN長期投与(24週)

血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir

35歳以上

e抗原陽性	① Entecavir ② Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法)	① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週)
e抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週)

B型およびC型慢性肝炎・肝硬変の治療
 のガイドラインを作成し、広く広報活動
 を行い、医療行政にも反映させた。

平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：テーラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究

課題番号：H19-肝炎一般-013

研究代表者：田中 靖人

I. 研究の意義

(1) 90万種ヒト SNPs を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)により、ウイルス性肝炎における遺伝的要因を明らかにする。(2) ヒト及びウイルスゲノム解析に基づいた統合型肝炎ウイルスデータベースの構築により、肝炎テーラーメイド治療の確立を目指す(図1)。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 肝炎ウイルス感染に対する応答性(発症感受性及び病態進展)や薬剤応答性の個人差に関わるヒト及びウイルス両方の遺伝子要因を同一個体内で解析する。(2) 病態進展の予測(ハイリスク群の囲い込み)及び適切な薬剤の選択が可能となり、テーラーメイド治療への展開が期待できる。(3) 統合型データベース(DB)をすべて公開し、一般臨床にも活用されたい。

III. 3年間の研究成果

1) 研究代表者(田中); 検体及び付帯情報の収集: 研究協力施設(20施設)においてヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理委員会の審査で承認を得て、慢性肝疾患 1,160 例 の検体及び付帯情報を収集(H21.12.30現在)。2) 研究分担者(徳永); ヒト SNPs を用いたゲノムワイド関連研究(図2): 健常対照者 200 検体及び慢性ウイルス性肝疾患患者 582 検体(H19年度 144 検体、H20年度 252 検体、H21年度 186 検体)のゲノムワイドSNP解析を終了し、各臨床型群間の関連解析を行った。C型慢性肝炎について、ペグインターフェロン・リバビリン(Peg-IFN α +RBV)併用療法の無効群(NVR)有効群(VR)を比較したGWASと再現性検討により、HCV 1型・高ウイルス量でPeg-IFN α +RBV無効群が *IL28B* (IFN λ 3) 遺伝子の複数SNPに強く関連することを発見した(Tanaka Y, et al. Nat Genet. 2009)。B型慢性肝炎患者群と健常対照群を用いたGWASにより、*HLA-DPA1* および *HLA-DPBI* 遺伝子が新たな感受性遺伝子であることを確認した。3) 研究代表者・研究分担者(田中・溝上); 肝炎ウイルス遺伝子解析: HBV→肝臓に関連しているX~コア領域、HCV→IFN感受性に寄与するコア領域及びNS5A領域の遺伝子配列を決定。4) 研究分担者(五條堀・新井); 肝炎ウイルス統合データベースの構築: 肝炎DBとして、85,142件のHCV配列、28,303件のHBV配列、その他の肝炎ウイルス8,719件を登録(H21.12.30現在)。ヒトゲノムワイドに解析された健常者200件及び患者1,160件のSNPs情報や関連解析結果の登録を追加し、統合型データベースのプラットフォームを完成

させた(図3)。5) 肝炎テーラーメイド治療を目指した重点研究：a) Peg-IFN α +RBV 併用療法の治療抵抗性因子の解明：HCV 1型高ウイルス量の難治例を対象とし、データマイニング解析を行った結果、*IL28B* 遺伝子多型が最も重要なウイルス非陰性化予測因子であり、さらに性別、Core 遺伝子変異を組み合わせることにより、ウイルス非陰性化率が81%の治療抵抗性症例と4%の治療感受性症例を同定できた。GWAS結果を臨床に応用し、個別化治療を実践する上で有用なアルゴリズムが構築できた(黒崎)。さらに、50症例について治療前の肝組織の Interferon stimulated gene (ISG) を高発現している群ではIFN療法の反応が不良であり、ISG低発現群ではIFN療法の反応が良好である傾向が認められた(本多)。b) HBV・HCV関連肝癌発症に寄与するウイルス変異とSNPs同定(約400例)。HBV-HCC 100例、HCV-HCC 100例のGWAS施行中(田中、徳永)。c) HBV/HCV関連の肝外病変(扁平苔癬など)合併患者(73例)の検体及び付帯情報を収集、現在GWAS施行中(長尾)。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) *IL28B*(IFN λ)関連の臨床研究：今年度までに後ろ向き研究で得られた成果をコホート研究で検証する必要がある。Peg-IFN α +RBV治療効果のみならず、HCV自然治癒や発癌(予後予測)に関連した因子を検討する必要がある。
- (2) IFN λ の機能解析：IFN α との相互作用。抗ウイルス効果及びそのメカニズム。
- (3) 治療抵抗性のウイルス性肝炎に対する新規治療薬の開発：Peg-IFN α +RBV治療無効例に対する方策。IFN λ を制御する低分子化合物の同定など。
- (4) Peg-IFN α +RBVあるいは3剤併用の副作用(高齢者への対策)：副作用に関連した遺伝要因を明らかにすることで、至適薬剤投与量を設定し、副作用の軽減を図る。
- (5) HBV及びHCVキャリア化(自然治癒)に寄与する新規SNPsの同定。
- (6) 肝炎ウイルス統合データベースの構築：ヒト側・ウイルス側の両要因を基にした相関解析を実行し、ウイルス性肝炎の詳細なプロファイリングを行い、統合型データベースを構築し公開する。オミックス解析により得られた遺伝子発現データの統合。
- (7) 肝炎テーラーメイド治療を目指した重点研究：a) 本研究班で得られた各種因子をデータマイニングにより統合解析→C型慢性肝炎・Peg-IFN α +RBV併用療法の治療抵抗性予測アルゴリズム確立。b) 肝癌発症に寄与するウイルス・宿主因子。c) HBV/HCV関連の肝外病変に寄与するウイルス・宿主因子の同定。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) Peg-IFN α +RBV併用療法の前に *IL28B* SNPs を測定することで、根治の見込める患者群を高い確率(的中率80%)で選別できるし、効かない人たちからは無用の苦痛や出費から免れることができる(的中率80%)。
- (2) 統合型肝炎ウイルスデータベース構築⇒肝炎ウイルス感染に対する応答性や薬剤応答性の個人差の解明⇒個々に応じたテーラーメイド治療を確立・情報公開。
- (3) 効率的な治療⇒肝硬変及び肝癌という高度な医療が必要な疾患の患者数を減らすことにより、結果的に医療費の低減に繋がり、社会福祉に貢献。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

田中 靖人

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, and Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009.41(10):1105-1109.
2. Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct Cytopathic Effects of Particular Hepatitis B Virus Genotypes in uPA/SCID Mouse with Human Hepatocytes. *Gastroenterology.* 2009. 136(2):652-662.

特許：C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー及びC型肝炎の治療効果の予測を行う方法並びにC型肝炎の予防又は治療剤 田中靖人、溝上雅史、徳永勝士 2009年8月21日。特願2009-192615。財団法人ヒューマンサイエンス振興財団、公立大学法人名古屋市立大学。

肝炎ウイルスデータベース公開：<http://s2as02.genes.nig.ac.jp>

徳永 勝士

Nishida N, Koike A, Tajima A, Ogasawara Y, Ishibashi Y, Uehara Y, Inoue I, Tokunaga K. Evaluating the performance of Affymetrix SNP Array 6.0 platform with 400 Japanese individuals. *BMC Genomics.* 2008.9. e431.

五條堀 孝

Yamasaki C, Murakami K, Takeda JI, Sato Y, Noda A, Sakate R, Habara T, Nakaoka H, Todokoro F, Matsuya A, Imanishi T, Gojobori T. H-InvDB in 2009: extended database and data mining resources for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 2009 in press.

溝上 雅史

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.* 2009. 47(5):1476-83.

本多 政夫

Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology.* 2009. 136(3):1012-24

黒崎 雅之

Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higak M, Enomoto N and Izumi N. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. *Hepatol Res.* 2009 in press.

長尾 由美子

Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit.* 2009. 15:453-459.

新井 理

Mukaide M, Tanaka Y, Shin-I T, Yuen MF, Kurbanov F, Yokosuka O, Sata M, Karino Y, Yamada G, Sakaguchi K, Orito E, Inoue M, Baqai S, Lai CL, Mizokami M. The mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 in press.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

図1. ウィルス/宿主因子の統合

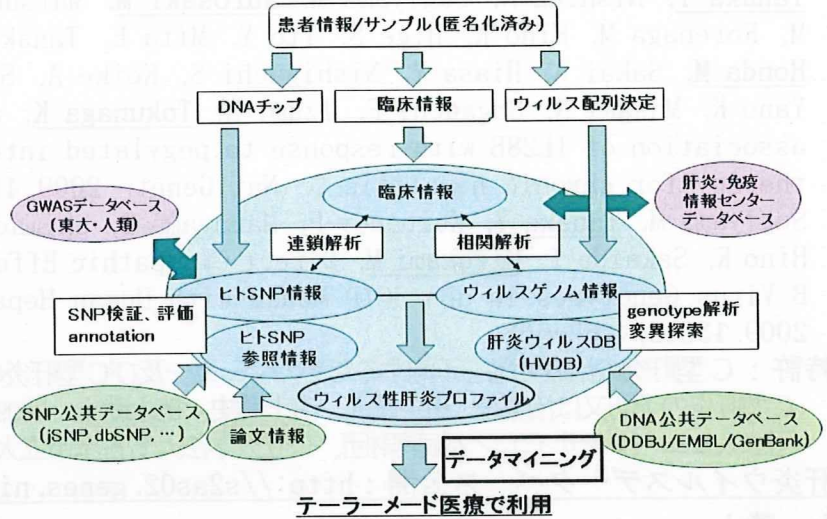


図2. ゲノムワイド関連解析. A) Peg-IFN α +RBV 治療無効に関連した IL28B 周辺の SNPs
B) HBV キャリア化に関連した HLA-DPA1, DPB1 領域の SNPs

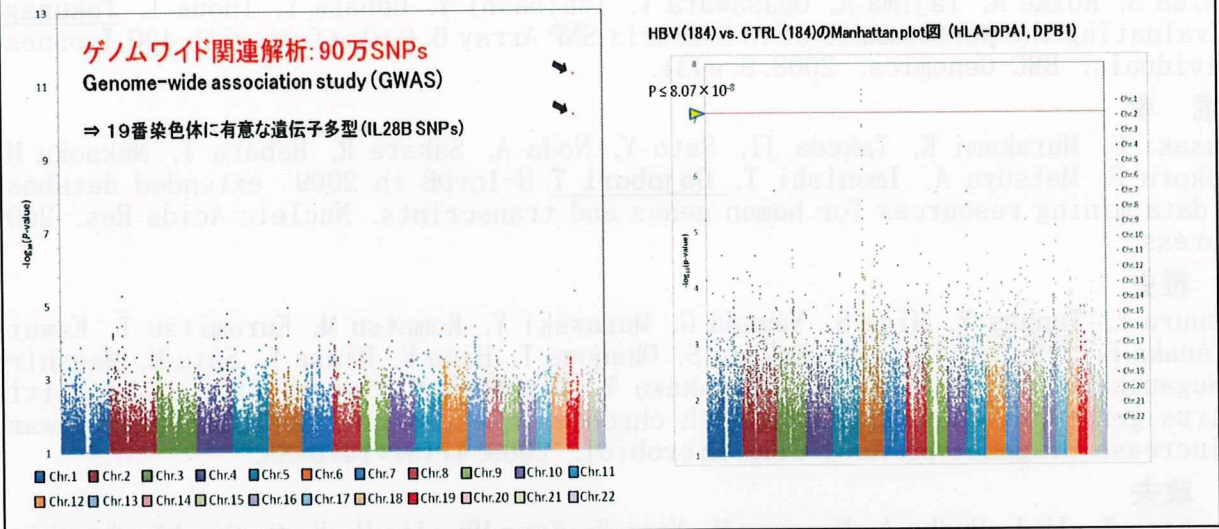


図3. 統合型データベース

GWAS database, dbSNP

search clinical information

HVDB

submit ID	running ID	enccrypt ID	hospital	sex	age	virus	subtype	Core70	Core91	ISDR	clinical status	drug	treatment result	DNA conc	SNP A-1991094	SNP A-2026713	SNP A-2094039	SNP A-2106410	SNP A-2110214	SNP A-2143032	SNP A-2149700	SNP A-2168591		
892691	2080008A07	NCU-29	名古屋市	F	48	CH	1b	W	W	0	CH	隔年治療		0.28	BB	AA	AA	BB	AB	AA	AA	BB	AB	
892693	2080000C08	NCU-2	名古屋市	M	37	CH	1b	M	W	0	CH	PEG/RBV/NuI		0.27	BB	AA	BB	AB	BB	AA	AA	AB	AB	
892690	2080000E08	NCU-19	名古屋市	M	50	CH	1b	W	W	0	CH	PEG/RBV/SVR		0.29	AB	AB	AB	AA	BB	AA	AA	AB	AA	
892678	2080009D09	NCU-17	名古屋市	F	58	CH	1b	M	W	1	CH	PEG/RBV/TR		0.23	BB	AB	AB	AB	BB	AB	AA	AA	AB	AB
892677	2080008B11	NCU-16	名古屋市	M	30	CH	1b	W	W	0	CH	PEG/RBV/SVR		0.52	AB	AB	BB	AB	BB	AB	AA	AB	AB	
892674	2080009A01	NCU-13	名古屋市	F	61	CH	1b	W	M	0	CH	PEG/RBV/NuI		0.29	BB	BB	AB	AA	BB	AB	AA	AB	AB	
892672	2080006C01	NCU-11	名古屋市	M	55	CH	1b	W	W	1	CH	PEG/RBV/NuI		0.16	BB	AB	AB	AA	BB	AA	AA	AB	AB	
892671	2080009A08	NCU-10	名古屋市	M	63	CH	1b	W	W	0	CH	PEG/RBV/NuI		0.21	BB	AB	AB	AA	AA	AB	AA	AB	AA	
891405	2080009D03	MSNP-117	浜崎野郎総合病院	F	64	CH	1b	W	M	0	CH	PEG/RBV/NR		0.39	BB	AB	BB	AB	AB	BB	AA	AB	AB	
891402	2080009D08	MSNP-115	浜崎野郎総合病院	F	63	CH	1b	W	M	0	CH	PEG/RBV/NR		0.24	BB	AA	AA	AB	BB	AA	AB	BB	BB	
891401	2080009C10	MSNP-113	浜崎野郎総合病院	F	69	CH	1b	W	M	0	CH	PEG/RBV/NR		0.23	AB	AA	AA	AB	AA	AA	AB	BB	AB	
891400	2080009D06	MSNP-105	浜崎野郎総合病院	F	65	CH	1b	M	W	1	CH	PEG/RBV/TR		0.26	BB	AB	BB	BB	AA	BB	AA	AB	BB	
891407	2080008D10	MSNP-101	浜崎野郎総合病院	M	50	CH	1b	M	W	0	CH	PEG/RBV/TR		0.38	BB	BB	AB	AB	AB	AB	AA	AB	AA	
892757	2080001A02	KAN-9	金沢	M	55	CH	1b	M	M	0	CH	PEG/RBV/NuI		0.27	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AB	AA	
892759	2080001B04	KAN-8	金沢	M	59	CH	1b	M	M	0	CH	PEG/RBV/TR		0.19	BB	AB	AB	BB	AA	AB	AA	BB	AA	
892771	2080004B07	KAN-7	金沢	M	63	CH	1b	M	M	2	CH	PEG/RBV/NuI		0.43	BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AB	BB	AB

患者情報 ウィルス情報 診断情報 SNP情報

ここに列を追加して遺伝子発現情報を加える

- 各遺伝子の発現量
- 転写因子結合の有無
- etc...