

二重濾過血漿交換療法（DFPP）併用 Peg-IFN・Ribavirin 併用療法の現況

研究分担者 酒井明人 金沢大学附属病院消化器内科准教授

**研究要旨：**セロタイプ 1・高ウイルス量に対する DFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法の現況について多施設共同調査を行った。対象は 269 例で DFPP の安全性解析を行った。治療成績では治療終了 24 週間後が解析可能な 122 例を対象とし、前治療別に未治療 50 例、前治療 PEG-IFN/RBV 療法以外 34 例、PEG-IFN/RBV 療法 38 例。全体では ITT 解析で 122 例中 56 例(45.9%)、PP 解析で 109 例中 56 例(51.4%) が SVR であった。治療歴別では未治療 61.4%、PEG-IFN/RBV 療法以外 61.3%、PEG-IFN/RBV 療法 29.4% で SVR であった。未治療で cEVR 達成 22 例中再燃は 2 例（9.1%）のみ。前治療 PEG-IFN/RBV では前回再燃で 38.4%、無効 17.4% で SVR あった。前治療 PEG-IFN/RBV 再燃例では DFPP 併用にて cEVR が得られても 72 週投与が必要であった。前治療 PEG-IFN/RBV 無効例では SVR は低率だが、前回 2Log 低下が得られた症例では SVR となる可能性がある。有害事象では後遺症或いは死亡例は無く安全に試行し得た。

A. 研究目的

平成 20 年 4 月より二重濾過血漿交換療法（Double Filtration Plasmapheresis：以下 DFPP）が新規保険収載となった。DFPP 療法は Interferon  $\alpha$  2b+Ribavirin 療法との併用にて治療開始 2 週間後の HCV RNA 量の低下が非併用よりも認められ（Hepatology Res: 2006）、その後 Peginterferon/Ribavirin (PEG-IFN/RBV)療法との併用で特に無効・再燃例において著効率が優れていること（DFPP 併用：非併用＝77.8%：50.0%）が示された（Hepatology Res: 2007）。現在セロタイプ 1・高ウイルス量に対する DFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法は保険収載後全国で 1000 例以上が施行されているが、未だまとまった報告が少なく、使用状況・成績が明らかでない。そこで全国での使用状況・治療成績を明らかにし適切な使用法を検討した。

B. 研究方法

研究協力の得られた全国施設より DFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法を行った 269 例を集積し、

PEG-IFN/RBV 療法終了 24 週間後の効果判定可能であった 122 例で治療成績を検討した。治療開始時の臨床背景、投与開始 4 週間後、12 週間後、24 週間後、終了時、治療終了 24 週間後の HCV RNA 量の推移を前治療ごと（PEG-IFN/RBV が前治療であるか、それ以外か）に比較した。また治療に伴う有害事象については全 269 例で検討した。HCV RNA（Taqman 法）検出せずを HCV RNA 陰性とした。

(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

【臨床背景】 男性/女性：140/129例。平均年齢60歳(28-77歳)。ALT45IU/l、血小板数 $14.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、HCV RNA量6.5LogIU/ml、Fibrinogen 239mg/dL(どれも平均値)。Fibrosis(F0/F1/F2/F3/F4)：12/53/67/46/14例、Activity(A0/A1/A2/A3)：5/66/109/11例。治療歴では未治療118例、再燃48例、無効82例、前治療転機不明21。前治療の種類はPEG-IFN/RBV 78例、PEG-IFN/RBV以外52例。

#### 【DFPP+PEG-IFN/RBV併用療法全体の成績】

治療終了24週間後の効果判定可能症例全体での著効(SVR)率はITT(Intension to Treat)解析で45.9%、PP(Per Protocol)解析で51.4%であった(図1)。未治療例では61.4%(PP)、前治療PEG-IFN/RBV以外症例で61.3%(PP)、前治療PEG-IFN/RBV症例では29.4%(PP)であった。

#### 【前治療別の成績】

未治療例では4週間後HCV RNA陰性(RVR)は18.9%、12週間後陰性(cEVR)は51.2%、治療終了時(EOT)77.3%、SVR61.4%であった(図2：全てPP解析)。cEVRであった22例中再燃したのは2例(9.1%)と低率であった。12週間後以降にHCV RNA陰性化した(LVR)11症例では48週投与の3例中2例(66.7%)が再燃したが、72週投与では8例中3例(37.5%)と延長投与が再燃を防ぐのに有効であった。

前治療がPEG-IFN/RBV療法以外であった症例ではRVR12.5%、cEVR47.1%、EOT74.2%で、SVR61.3%であった(図3)。前治療での反応別に治療効果をみるとSVRは前回再燃7例中3例(42.9%)、前回無効20例中11例(55.0%)、不明5例では100%であった。今回cEVR16例中再燃が3例(18.8%)であったが、LVR6例では48週投与全3例、72週投与3例中2例でSVRが得られた。

#### 【前治療PEG-IFN/RBV療法症例の成績】

前治療PEG-IFN/RBV療法であった37症例に

おいてRVR5.4%、cEVR32.0%、EOT55.9%で、SVR29.4%であった(図4)。cEVR10例中再燃4例(40.0%)で、LVR7例では48週投与3例中2例(66.7%)、72週投与4例中2例(50.0%)が再燃した。前治療反応別では再燃38.4%、無効17.4%でSVRであった(図5)。前回LVRであった7症例にDFPP併用を行い4例(66.7%)でcEVRとなったが48週投与では3例が再燃した。無効例では前回2Log低下が得られた症例ではSVR28.5%であったが、2Log低下もなかった症例ではSVR7.7%と低率であった。(図5)。

#### 【有害事象】

全269症例中、主な有害事象として嘔気7例(2.6%)、血圧低下5例(1.9%)、嘔吐、気分不良各4例(各1.5%)であった。また針刺しに起因する有害事象が44例(16.4%)であった。重篤と判断されたものは4例で穿刺部感染3例、穿刺血腫1例であったが全て回復し、後遺症、死亡例はいなかった。

### D. 考察

DFPP併用PEG-IFN/RBV療法ではSVRが未治療61.4%、前回PEG-IFN/RBV以外で61.3%と保険収載前の全国成績と同等であった。IFN未治療例ではDFPP併用にてcEVRが得られると高い確率でSVRが得られる可能性がある。前治療がPEG-IFN/RBV療法であったものは、DFPPにてcEVRが得られても72週投与が望ましい。無効例ではSVRは得にくい、前回2Log低下が得られた症例ではSVRとなる可能性がある。

### E. 結論

多施設共同でDFPP併用PEG-IFN/RBV療法の現況と成績を調査した。DFPP併用療法は一部の難治症例以外はSVRとなる可能性があり、前治療の種類とその反応を考慮して方針を決定する必要がある。

研究協力施設(五十音順)：青森県立中央病院、

NTT 西日本九州病院、愛媛県立中央病院、愛媛大学、近江八幡市立総合医療センター、大阪労災病院、岡山大学、香川県立中央病院、キッコーマン総合病院、岐阜市民病院、京都府立医科大学、久留米大学、黒石病院、公立羽咋病院、公立八女総合病院、済生会新潟第二病院、埼玉医科大学病院、三宿病院、佐野厚生病院、重井医学研究所附属病院、社会保険滋賀病院、昭和大学藤が丘病院、市立秋田総合病院、信州大学、新別府病院新松戸中央総合病院、聖マリアンナ医科大学、聖隷佐倉市民病院、手稲溪仁会病院、千葉大学、東京慈恵会医科大学附属青戸病院、東京大学、東京労災病院、東芝病院、東北大学、徳島市民病院、虎の門病院、富山大学、名古屋医療センター、能代山本医師会病院、兵庫県立西宮病院、福岡赤十字病院、藤元早鈴病院、北海道大学、南和歌山医療センター、宮崎大学、名鉄病院、山梨大学、和歌山医療センター

## 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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 139: 499-509, 2010.

### 2. 学会発表

1) 酒井明人、山下竜也、金子周一. C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換療法 (DFPP) 併用インターフェロン療法の有効性  
第46回日本肝臓学会総会、山形、2010.5.27.  
2) 酒井明人、山下竜也、金子周一. 1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換療法 (DFPP) 併用ペグインターフェロン・リバビリン療法の現況

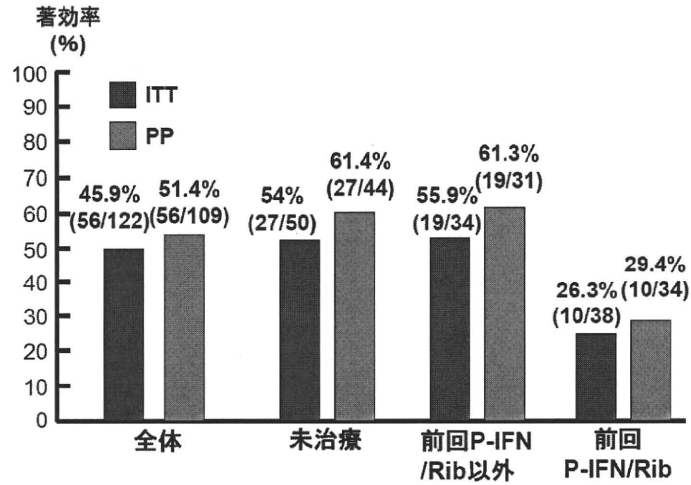


図1 DFPP併用Peg-IFNα/Ribavirin療法著効率

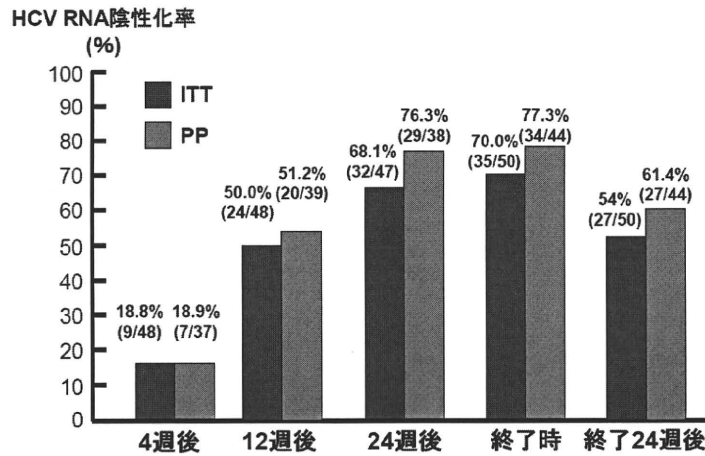


図2 DFPP併用Peg-IFNα/Ribavirin療法(未治療例)HCV RNA陰性化率

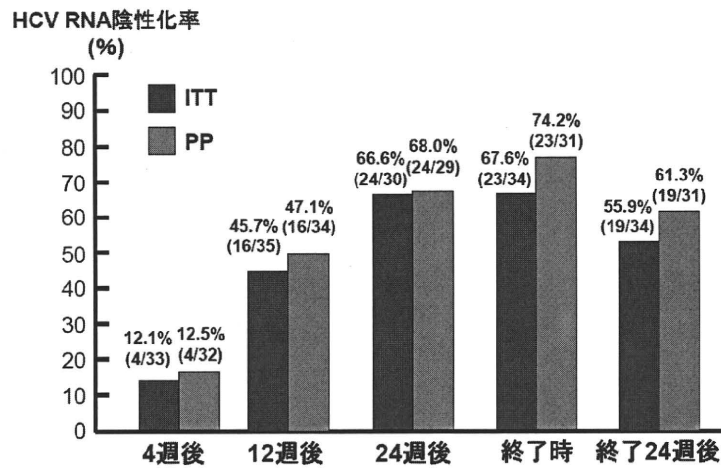


図3 DFPP併用Peg-IFNα/Ribavirin療法(前治療P-IFN/Rib. 以外) HCV RNA陰性化率

HCV RNA陰性化率 (%)

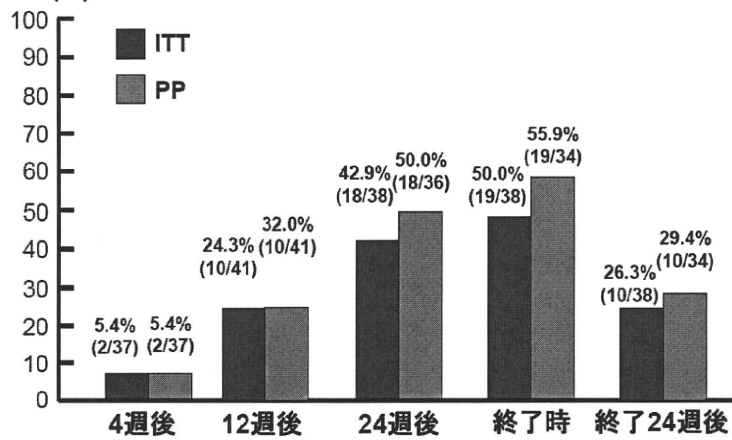


図4 DFPP併用Peg-IFN/Ribavirin療法(前治療P-IFN/Rib.) HCV RNA陰性化率

SVR率 (%)

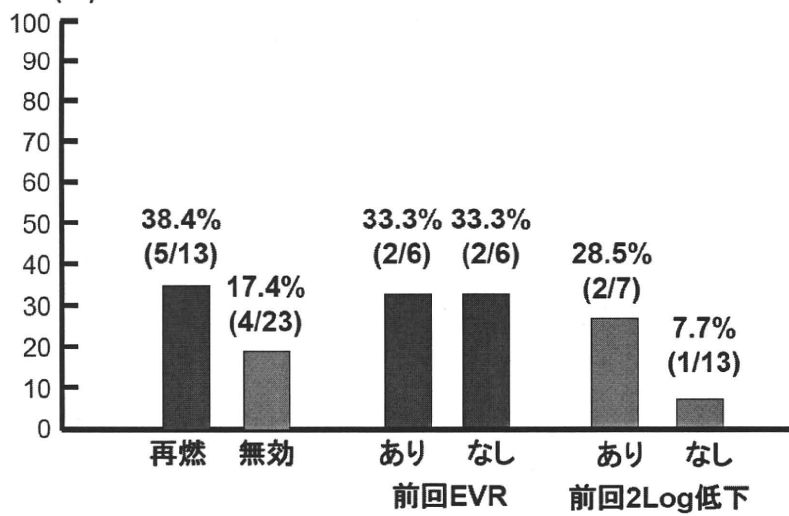


図5 前治療P-IFN/Rib.症例の前回効果別DFPP併用療法著効率

# 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

肝移植症例における抗 HCV 治療抵抗因子の解明—オーダーメイド治療の確立に向けて

研究分担者 谷口雅彦 旭川医科大学外科学講座 消化器病態外科学分野 講師

**研究要旨：** 教室にてこれまで施行した C 型肝硬変に対する生体肝移植症例において、移植後に施行した C 型肝炎再発予防療法の効果は SVR が 27.3%、治療中断率は 26.9% であり、従来の報告同様に満足しうるものではなかった。その治療に影響する因子の検討では、移植前の HCV-RNA が低値であるもの、aa 70 番のコアアミノ酸置換が wild type であるものが SVR を得られやすい傾向を認めた。一方、レシピエントの IL28B の遺伝子多型は SVR に影響を与えるものではなかった。以上から C 型肝炎に対する肝移植の治療成績向上のためには、移植前から HCV-RNA 量を低下させる治療が必要であり、移植後は SVR が期待できる症例に関しては積極的に抗 HCV 療法を行う一方、治療抵抗性が予想される症例に対しては、抗線維化目的の low dose IFN 療法等の治療を検討するなど、ウイルス側因子、レシピエント側因子、そしてドナー側因子を考慮した個々の症例別のオーダーメイドの抗 HCV 療法が重要になると考えられた。

### A. 研究目的

C 型肝炎に対する肝移植では移植後 C 型肝炎がほぼ 100% 再発する。さらに免疫抑制剤等の影響によりその再発は急速かつ重篤であり、その結果 5 年生存率が 69.9% と非 C 型肝炎症例の 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)。特に抗 HCV 療法の成績が不良であることが C 型肝炎の成績を下げている大きな要因である。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。教室ではこれまで 200 例超の生体肝移植を施行してきたが、C 型肝炎症例に対しては成績向上を目指し、移植後早期からの再発予防療法を施行している。さらに抗 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、また抗 HCV 療法無効例に対しては免疫抑制剤をタクロリムスから抗 HCV 効果があると言われるサイクロスポリンに変更してきた。

今回それらの結果を解析・検討 (検討 1) すると共に、宿主側、ウイルス側因子の検討を通して肝移植症例における抗 HCV 治療抵抗因子の解明 (検討 2) を行い、新規抗 HCV 薬剤併用を念頭においたオーダーメイド治療の確立の可能性を検討した。

### B. 研究方法

2011 年 1 月までに教室にて生体肝移植を施行した 215 例中、C 型肝炎症例 26 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/mm<sup>3</sup>, platelet > 50,000 /mm<sup>3</sup>, 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。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(11例)。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2 log IU/mL未満の症例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た。

#### 【検討1】

全26例の現在までの成績を検討した。

#### 【検討2】

肝移植後にIFN治療を施行した症例21例を対象とし、治療効果別のgenotype、ウイルス量の比較検討、治療効果別のウイルス遺伝子変異の比較検討、治療効果別の宿主側の遺伝子変異の比較検討を行った。さらに上記検討項目の結果を基に、C型肝炎に対する移植前後のテーラーメイド治療の確立を検討した。

(倫理面の配慮)

患者の保護：本件旧はヘルシンキ宣言に従って実施している。

インフォームド・コンセント：本件旧に先立ち、遺伝子解析を含めた患者のデータに関しては、事前に患者への説明を行い、人権の保護、プライバシーの保護と患者の識別を十分に行うことを説明の上、患者の同意を得ている。

### C. 研究結果

#### 【検討1】

全26例中、肝移植後21例に抗HCV治療を施行でき、SVRは6例、27.3%に認められた。現在まで治療継続症例は10例あり、一方何らかの理由で治療中断した症例は7例、26.9%に認められた。C型肝炎関連死を3例(肝硬変2例、fibrosing cholestatic hepatitis 1例)認めた。5年生存率は68.2%であった。C型肝炎硬変症例の累積5年生存率は62.8%であり、非C型肝炎硬変症例の71.9%と比し、低い傾向にあるものの有意差は認めなかった( $p=0.684$ )。

#### 【検討2】

全21例をSVR群(6例)、非SVR群(15例)に分け、2群間でgenotype、移植前後のHCV-RNA量、genotype 1bにおけるコアアミノ酸置換、ISDR変異数、IL28B遺伝子多型を比較した。genotype 2型はSVR群の33.3%に対し非SVR群は6.7%と低い傾向にあるものの有意差は認めなかった( $p=0.1087$ )。移植前後のHCV-RNA量は移植前にてSVR群が有意差を持って低かったが( $p=0.031$ )、移植後は両群間に差は認めなかった。genotype 1bにおいては、コアアミノ酸置換に関してaa70番がwild typeであるものはSVR群において75%であるのに対し、非SVR群は14.2%と有意差を持ってSVR群においてwild typeが高い傾向が示された( $p=0.029$ )。aa91番に関しては両群間に有意差は認めなかった。同様にISDR変異数2以上の症例数も両群間に有意な差は認めなかった。さらに宿主側因子であるIL28Bの変異においてもmajor alleleの出現率は両群間において差はなかった。

一方genotype 1b症例におけるSVR率を宿主側、ウイルス側の背景因子別に検討したところ、aa 70番がwild typeであるものが、有意に多かったが( $p=0.0149$ )、aa 91番、ISDR変異数、IL28B変異に関しては特異な変化は認めなかった。

しかしながら、SVR症例において、個々の宿主側因子、ウイルス側因子を検討したところ、genotype 1b症例においてレシピエントのIL28Bがhetero typeであるものが3例存在し、特にaa70番、91番ともmutantかつISDR変異もなく、かつIL28Bもhetero typeであるにも関わらず、SVRを得られている症例が1例存在した。これらはドナー側の因子が抗ウイルス効果に影響を与えている可能性が示唆された。

### D. 考察

#### 【検討1】

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同様のものであった。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。教室では通常の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た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。また抗HCV療法中断率も従来の報告通り30%近くに上っており、治療法自体の抜本的見直しが必要であることが示唆された。

#### 【検討2】

上記の結果を受けて、抗HCV療法に影響を与える因子として宿主側、ウイルス側療法の因子を検討した。移植前のHCV-RNAが低値であるもの、aa 70番のコアアミノ酸置換がwild typeであるものがSVRを得られやすい傾向を認めた。一方、昨今慢性C型肝炎症例において報告されているIL28Bの遺伝子多型に関してはSVRに影響を与えるものではなかった。これらの結果から、特にHCV-RNA量が移植後の治療成績に影響を及ぼすことを考慮すると、移植後の治療のみでは不十分であり、移植前からHCV-RNA量を低下させる治療が必要であることが窺える。また移植後はその宿主側、ウイルス側の背景因子から抗ウイルス療法の効果がある程度予測可能であることから、aa70番がwild typeである症例等SVRが期待できる症例に関しては積極的に抗HCV療法を行うべきであるが、SVRが期待できない症例に対しては、抗線維化を目的としたlow dose IFN療法等の治療を検討する必要があると思われる。しかしながらIL28B遺伝子多型に関しては、最近の報告にも見られるようにレシピエント側因子の検討のみでは不十分であり、今後ドナー側の解析も含めた検討が急務であると考えられる。これらウイルス側因子、レシピエント側因子、そしてドナー側因子を考慮することにより今後移植前後における個々の症例別の

オーダーメイドの抗HCV療法が可能になると考えられた。

#### E. 結論

【検討1】 教室におけるC型肝炎硬変症例の治療成績は従来のC型肝炎硬変症例の成績と同等であり、抗HCV療法そのものの抜本的見直しが必要であることが示唆された。

#### 【検討2】

ウイルス側、レシピエント側、そしてドナー側因子を考慮した移植前後の個々の症例別のオーダーメイドの抗HCV療法が重要になると考えられた。

#### F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 谷口雅彦、古川博之、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、藤堂 省：(総説)脳死肝移植：肝臓51(4)：143-162,2010
- 2) Nagatsu A, Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita k, Kawakami h, Abo D, Kamiyama T, Furukawa F, Todo S Endoscopic naso-pancreatic drainage for the treatment of pancreatic fistula occurring after living donor liver transplantation. World Journal of Gastroenterology in press 2011
- 3) Uchida K, Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Ota M, Kamiyama T, Matsushita M, Furukawa H, Todo S: Three-Dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation. Liver Transplantation 16(9):1062-1068,2010

##### 2.学会発表

- 1) 谷口雅彦、渡辺正明、大浦 哲、山下健一郎、鈴木友己、嶋村 剛、古川博之、藤堂 省 「成人間生体肝移植におけるグラフト選択と



肝循環制御法の検討」第110日本外科学会、名古屋、2010

2) 谷口雅彦、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、神山俊哉、中西一彰、蒲池浩文、横尾英樹、田原宗徳、松下通明、古川博之、藤堂 省 「肝臓に対する生体肝移植における再発後の予後の検討」北海道肝臓局所治療研究会、札幌、2010

3) TANIGUCHI M, WATANABE M, OHURA T, SHIMAMURA T, SUZUKI T, YAMASHITA K, FURUKAWA H, and TODO S. Regulation of splanchnic circulation for small for size graft in living donor liver transplantation 16<sup>th</sup> ILTS, Hong Kong, 2010

4) 谷口雅彦、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、古川博之、藤堂 省 「成人間生体肝移植におけるグラフト選択、門脈圧の調節の検討」第28回 日本肝移植研究会、広島、2010

5) 谷口雅彦、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、神山俊哉、中西一彰、蒲池浩文、横尾英樹、田原宗徳、松下通明、古川博之、藤堂 省 「肝臓に対する生体肝移植における再発後の予後の検討」第46回日本肝臓研究会、東京、2010

6) 谷口雅彦、渡辺正明、藤好真人、大浦 哲、嶋村 剛、鈴木友己、山下健一郎、古川博之、藤堂 省 「成人間生体肝移植における門脈循環調節の検討」第17回日本門脈圧亢進症学会、富山、2010

7) 谷口雅彦、渡辺正明、山下健一郎、鈴木知己、嶋村 剛、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂 省 「教室における脳死肝移植ドナー選択の検討」第46回日本移植学会。京都、2010

8) Taniguchi M, Watanabe M, Oura T, Yamashita K, Suzuki T, Shimamura T, Furukawa H, Todo S. Portal flow modulation in adult to adult living donor liver transplantation. 第8回日韓移植フォーラム、京都、2010

H.知的所有権の出願・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。

2.実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3.その他

今回の研究内容については特になし。

### 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
坂本穰、 榎本信幸	慢性肝炎の治療 (C型)	幕内雅敏、 菅野健太郎、 工藤正俊編	今日の消化器疾 患治療指針第3版	医学書院	東京	2010	585-588

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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 and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin	Hepatology	52 (2)	421-429	2010
Kobayashi M, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, 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
<u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki 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
Arase Y, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus.	J Med Virol	82	390-395	2010
Kobayashi M, <u>Suzuki F</u> , Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H.	Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment.	Hepatology Res	40 (2)	125-134	2010
Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , 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 dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepatology Res	40 (2)	145-152	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
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, <u>Suzuki F</u> , Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of cronic 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, <u>Suzuki F</u> , Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of cronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40 (1)	8-13	2010
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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 affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin.	J Med Virol	82	575-582	2010
Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Isumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT study group.	Prolonged treatment with pegylated interferon $\alpha$ 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan.	Hepatol Res	40	135-144	2010
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study of 7 cases.	Intervirol	53	188-192	2010
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.	Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load.	Int Med	49	957-963	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.	Hepatol Res	25	892-898	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, Kobayashi M, Kumada H.	HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy.	Liv Int	93 (3-4)	109-112	2010
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Suzuki F, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40 (10)	1006-1014	2010
Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer.	Hepatol Res	40 (12)	1168-1175	2010
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, Kumada H.	Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients.	Am J Med	123 (10)	951-956	2010
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.	J Med Virol	82	684-691	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 Y, <u>Suzuki F</u> , 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	55	2070-2076	2010
Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K.	HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy.	Gut.	60	261-267	2011
Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, <u>Suzuki F</u> , Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M	Management of hepatitis C; report of the consensus meeting at the 45 <sup>th</sup> annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).	Hepatol Res	40	347-68	2010
<u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Miyakawa Y, Kumada H	Influence of ITPA Polymorphisms on Decrease of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin and telaprevir	Hepatology	53 (2)	416-421	2011
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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 HCV core region and genetic variation near the interleukin 28B gene effect viral dynamics during telaprevir with peginterferon and ribavirin	Intervirology	DOI: 10.1159/000323526	In	2011
Tadokoro K, <u>Suzuki F</u> , Kobayashi M, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, Kumada H	Rapid detection of drug-resistant mutations in hepatitis B virus by the PCR-invader assay.	J Virol Method	171	67-73	2011
瀬崎ひとみ, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 平川美晴, 川村祐介, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリビリン併用療法におけるNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)併用12週間治療のウイルス学的著効の検討	肝臓	51 (7)	394-396	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
八辻寛美、鈴木文孝、平川美晴、川村祐介、瀬崎ひとみ、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、鈴木義之、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、岩崎里美、峰田理恵、綿引祥予、小林万利子、熊田博光	核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例	肝臓	51 (4)	196-198	2010
小林万利子、鈴木文孝、芥田憲夫、鈴木義之、瀬崎ひとみ、八辻寛美、保坂哲也、小林正宏、川村祐介、平川美晴、荒瀬康司、池田健次、峰田理恵、岩崎里美、綿引祥予、中村祐輔、茶山一彰、熊田博光。	IL28BとHCV Core aa70置換との関連	肝臓	51 (6)	322-323	2010
小関至、木村陸海、荒川智宏、中島知明、桑田靖昭、赤池淳、木村卓味、佐藤隆啓、狩野吉康、 <u>豊田成司</u>	ラミブジンとアデフォビル併用不応例に対するアデフォビルとエンテカビル併用療法	日消誌	108	202-209	2011
Oze, T., Hiramastu, N., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Fukui, H., Inui, Y., Hijioka, T., Inada, M., Katayama, K., Tamura, S., Yoshihara, H., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Miyagi, T., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Kiso, S., <u>Kanto, T.</u> , Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N.	Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.	J Hepatol			2011 (in press)
Inoue, Y., Hiramatsu, N., Oze, T., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Fukuda, K., Mita, E., Haruna, Y., Inoue, A., Imai, Y., Hosui, A., Miyagi, T., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Kiso, S., <u>Kanto, T.</u> , Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N.	Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.	J Med Virol	83	419-427	2011
Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Sugiyama T, Aketa H, Sasakawa A, <u>Kanto T.</u> , Hiramatsu N, Hayashi N.	$\alpha$ -Galactosylceramide activates antitumor immunity against liver tumor.	Hepatol Res	41	160-169	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
Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Nakazuru S, Mita E, <u>Kanto T</u> , Hiramatsu N, Hayashi N.	Hepatitis C virus-specific CD8+ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- $\alpha$ and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	41	30-38	2010.
Saito R, Koyano S, Nagai R, Okamura N, <u>Moriya K</u> , Koike K.	Evaluation of a chromogenic agar medium for the detection of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae.	Lett Appl Microbiol	51 (6)	704-6	2010
Miyoshi H, <u>Moriya K</u> , Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K.	Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: Polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein.	J Hepatol	22		2010
Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, <u>Moriya K</u> .	Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection.	Oncology	8 Suppl 11:	24-30.	2010
<u>Moriya K</u> , Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K.	Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells.	J Med Virol.	82 (5)	776-92.	2010
Koike K, <u>Moriya K</u> , Matsuura Y.	Animal models for hepatitis C and related liver disease.	Hepatol Res	40 (1)	:69-82.	2010
Itakura J, <u>Asahina Y</u> , Tamaki N, Hirayama I, Yasui Y, Tanaka T, Sato M, Ueda K, Kuzuya T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Kurosaki M, Gabriel GS, Schneider, Izumi N.	Changes in hepatitis C viral load during first 14 days can predict the undetectable time point of serum viral load by pegylated interferon and ribavirin therapy.	Heptol Res	In press		2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, <u>Asahina Y</u> , Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M.	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.	J Hepatol	In press		2011
<u>Asahina Y</u> , Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.	Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.	Hepatology	52	518-27	2010
Izumi N, <u>Asahina Y</u> , Kurosaki M.	Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.	Hepatitis Reserch and Treatment	2010	703602	2010
Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, <u>Asahina Y</u> , Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M.	Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).	Hepatol Res	40	347-68	2010
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, <u>Asahina Y</u> , Higaki M, Enomoto N, Izumi N.	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepatol Res	40	251-60	2010
Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Asahina Y</u> , Enomoto N, Izumi N.	Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy.	Hepatol Res	40	870-7	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
Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N.	Analysis of the Complete Open Reading Frame of Hepatitis C Virus Genotype 2a Infection Reveals Critical Site Influencing the Response to Peginterferon and Ribavirin Therapy.	Hepatol Int	in press		2011
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, <u>Sakamoto M</u> , Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N.	Sequences in the Interferin Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis.	J Med Virol	83	445-452	2011
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugauchi M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, <u>Sakamoto M</u> , Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M.	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in <i>IL28B</i> and viral factors.	J Hepatol	54	439-448	2011
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, <u>Sakamoto M</u> , Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N.	Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis.	J Gastroenterol	in press (published online September 2010)		2010
Honda M, <u>Sakai A</u> , Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group	Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C	Gastroenterology	139	499-509	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
Nagatsu A, <u>Taniguchi M</u> , Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Kawakami h, Abo D, Kamiyama T, Furukawa F, Todo S	Endoscopic naso-pancreatic drainage for the treatment of pancreatic fistula occurring after living donor liver transplantation.	World Journal of Gastroenterology	in press		2011
Uchida K, <u>Taniguchi M</u> , Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Ota M, Kamiyama T, Matsushita M, Furukawa H, Todo S	Three-Dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation.	Liver Transplantation	16 (9)	1062-8	2010
Yoneda S, <u>Umemura T</u> , Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E.	Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients	J Infect Dis	in press		2011
<u>Umemura T</u> , Zen Y, Nakanuma Y, Kiyosawa K.	Another cause of autoimmune hepatitis.	Hepatology	52	389-390	2010
Joshita S, <u>Umemura T</u> , Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M, the Shinshu PBC Study Group.	Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Hepatol	53	537-541	2010
Abe H, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Tsuge M, Mitsui F, Kawaoka T, Takahashi S, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tateno C, Yoshizato K, Murakami S, Yamashita N, Matsuhira T, Asai K, Chayama K	ME3738 enhances the effect of interferon and inhibits hepatitis C virus replication both in vitro and in vivo.	J Hepatol	in press		2011
Ohara E, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Kono T, Onishi M, Hirata D, Mitsui F, Kawaoka T, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka S, Chayama K	Elimination of Hepatitis C Virus by Short Term NS3-4A and NS5B Inhibitor Combination Therapy in Human Hepatocyte Chimeric Mice.	J Hepatol	in press		2011
Chayama K, Hayes CN, Hiraga N, Abe H, Tsuge M, <u>Imamura M</u> .	Animal model for study of human hepatitis viruses.	J Gastrl Hepatol	26 (1)	13-18	2011