

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 谷口雅彦、永生高広、大浦 哲、渡辺正明、鈴木友己、山下健一郎、嶋村 剛、古川博之、藤堂 省 「成人間生体肝移植における門脈圧調節の意義」第 18 回 門脈亢進症学会 2011 年 9 月 15 日 福岡
- 2) 谷口雅彦、「肝移植から学んだこと」第 94 回 旭川臨床画像・IVR 研究会 2011 年 6 月 15 日 旭川

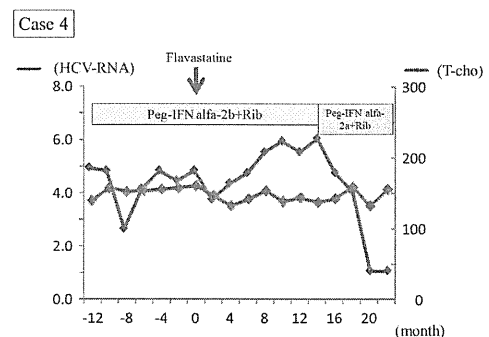
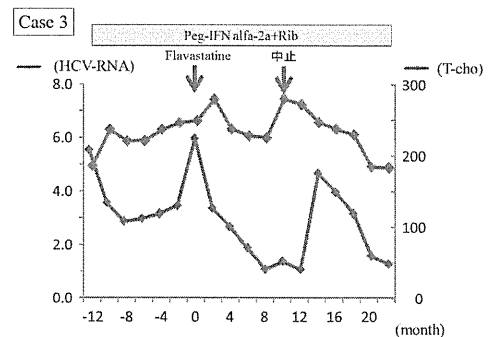
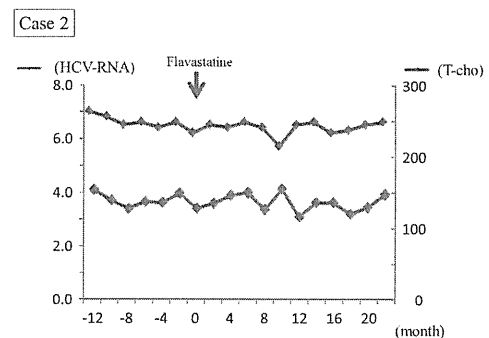
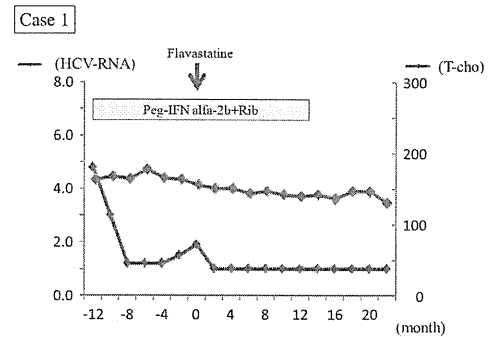
2. 論文発表

- 1) 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 Gastroenterol.; 17(30):3560-4.; 2011
- 2) 谷口雅彦、古川博之、唐崎秀則、今井浩二、永生高広、藤田 智、大浦 哲、渡辺正明、山下健一郎、鈴木友己、嶋村 剛、藤堂 省 脳死下におけるドナー管理. 医学のあゆみ 237, 459-465, 2011
- 3) 谷口雅彦、永生高広、古川博之: 8 章 肝臓 extended criteria donor からの肝移植 マージナルドナー 丸善出版 61-35, 2011
- 4) 谷口雅彦、永生高広、唐崎秀則、今井浩二、渡邊賢二、古川博之、肝移植の現状と未来、北海道外科学会雑誌、2012 (in press)

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。



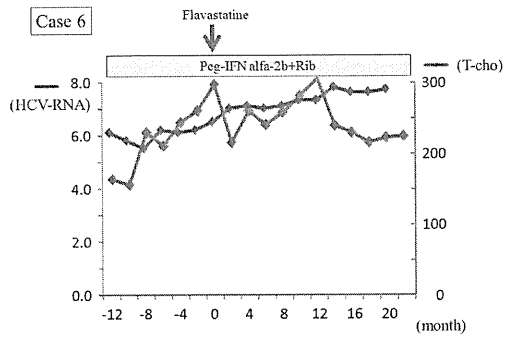
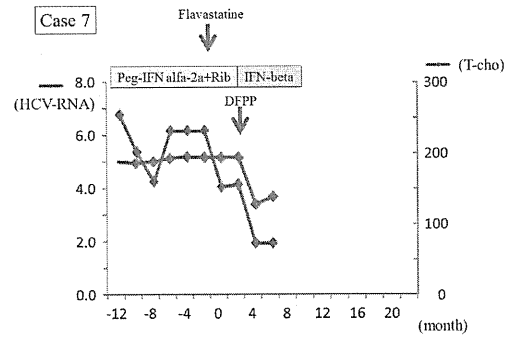
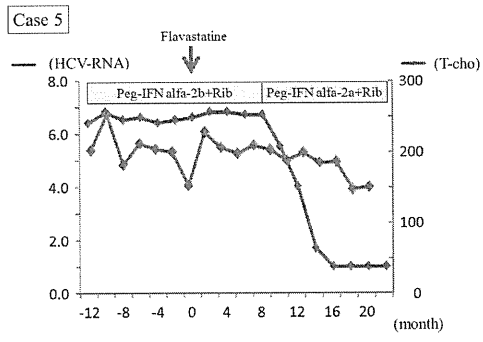


表1 Fluvastatin投与前後の肝生検

| | pre | 1年後 | 2年後 |
|--------|------|------|------|
| Case 1 | A1F2 | A1F1 | |
| Case 2 | A1F1 | A1F2 | A1F1 |
| Case 3 | A1F1 | A1F1 | |
| Case 4 | A0F1 | | A1F1 |
| Case 5 | A1F0 | A1F0 | A1F0 |
| Case 6 | A1F0 | A1F0 | A1F2 |
| Case 7 | A1F1 | A2F2 | |

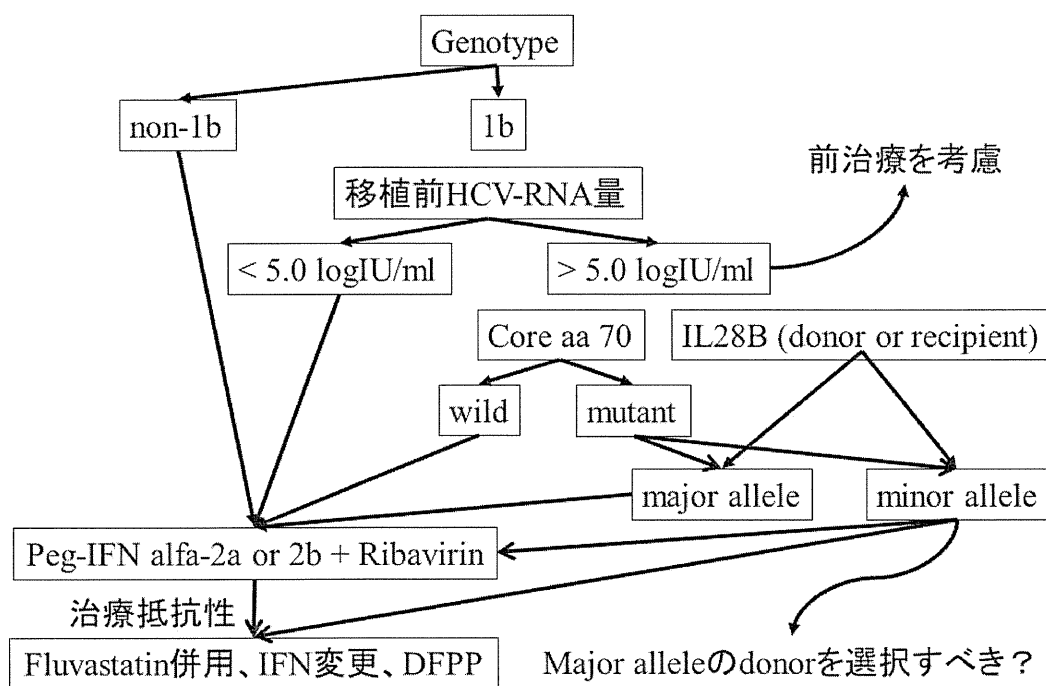


図1 抗HCV療法フローチャート

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 |
|------------------------|---|-----------------------|----------|------|-----|-------|-----------|
| 朝比奈靖浩 | ウイルス肝炎 治療の現状と新しい戦略 C型肝炎ウイルス感染の病態と治療法 ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療成績と寄与因子. | | 治療学 | | | 2011 | 1016-1021 |
| 谷口雅彦、 永生高広、 古川博之 | extended criteria donorからの肝移植 | 福嶋教偉、 剣持敬、 松野直徒 | マージナルドナー | 丸善出版 | 東京 | 61-35 | 2011 |

雑 誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|------------------|---------|-----------|------|
| Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K, Kumada H. | Influmce of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. | Hepatology | 53(2) | 415-21 | 2011 |
| C Nelson H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Katanamik N, Nakamura Y, Chayama K. | HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. | Gut | 60 | 261-7 | 2011 |
| Kawaoka T, C Nelson H, Ohishi W, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. | Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b. | J Hepatol | 54 | 408-14 | 2011 |
| Chayama K, C Nelson H, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. | IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of responce to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. | J Infect Dis | 204 | 84-93 | 2011 |
| Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Saito 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. | Interna Medicine | 50 | 2083-2088 | 2011 |
| Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. | Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. | Hepatol Res. | 41 (11) | 1036-45 | 2011 |
| Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Matsumoto N, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Ogawa K, Imai N, Seko Y, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. | Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. | Hepatol Res. | 41 (10) | 946-54 | 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 |
|--|---|--------------|-------------|---------|------|
| Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. | Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. | Oncology | 80 (3-4) | 188-94 | 2011 |
| Arase Y, <u>Suzuki F</u> , Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. | The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. | Intern Med. | 50 (10) | 1081-7 | 2011 |
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. | Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. | J Med Virol | 83(6) | 1016-22 | 2011 |
| Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Imai N, Seko Y, Hirakawa M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. | Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. | Liver Int. | 31(5) | 692-9 | 2011 |
| Arase Y, <u>Suzuki F</u> , Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kobayashi T. | Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. | Hepatol Res. | 41(6) | 524-9 | 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 |
|---|--|----------------------|---------------------|---------|------|
| Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, Kamiya N, Yamada I, Chayama K, Kumada H, Toyota J. | Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. | J Gastroenterol | 46(7) | 929-37 | 2011 |
| Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kumada H, Abe H, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. | Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. | J Med Virol | 83(6) | 1048-57 | 2011 |
| Yamada I, <u>Suzuki F</u> , Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kanou M, Matsui H, Kumada H. | Safety, pharmacokinetics, and resistant variants of telaprevir for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. | J Viral Hepat Jul | Epub ahead of print | 112-119 | 2012 |
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. | Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. | Intervirology | Epub ahead of print | | 2011 |
| Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. | Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment. | Intervirology | Epub ahead of print | | 2011 |
| Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Kumada H. | Large-Scale Long-Term Follow-Up Study of Japanese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the Onset of Hepatocellular Carcinoma. | Am J Gastroenterol | Epub ahead of print | | 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 |
|---|--|--------------------|------------|---------|------|
| 鈴木義之、瀬崎ひとみ、 芥田憲夫、鈴木文孝、 今井則博、平川美晴、 川村祐介、保坂哲也、 小林正宏、斎藤聡、 荒瀬康司、池田健次、 小林万利子、熊田博光 | NS5A阻害剤とNS3プロテ アーゼ阻害剤併用投与にお ける早期抗ウイルス効果 | 肝臓 | 52(2) | 147-9 | 2011 |
| 保坂哲也、鈴木文孝、 小林正宏、瀬古裕也、 今井則博、平川美晴、 川村祐介、瀬崎ひとみ、 芥田憲夫、鈴木義之、斎藤聡、 荒瀬康司、池田健次、 小林万利子、熊田博光 | B型慢性肝疾患に対する核 酸アナログ療法によるHBs 抗原消失とその関連因子の 検討 | 肝臓 | 52(4) | 255-7 | 2011 |
| 小林万利子、鈴木文孝、 鈴木義之、芥田憲夫、 瀬崎ひとみ、川村祐介、 瀬古裕也、保坂哲也、 小林正宏、斎藤聡、 荒瀬康司、池田健次、熊田博光 | コバスTaqManHBV「オート」 v2.0における同一時の 血清検体と血漿検体の HBVDNA検出率の検討 | 肝臓 | 52 (11) | 756-7 | 2011 |
| 小関 至、狩野吉康、 豊田成司、高橋祥一、 川上由育、茶山一彰、 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光 | PEG- IFN/Ribavirin/Telaprevir 三剤併用療法における薬剤 投与率の抗ウイルス効果に 及ぼす影響 | 肝臓 | | 69-77 | 2012 |
| <u>Kanto, T.</u> , Inoue, M., Oze, T., Miyazaki, M., Sakakibara, M., Kakita, N., Matsubara, T., Higashitani, K., Hagiwara, H., Iio, S., Katayama, K., Mita, E., Kasahara, A., Hiramatsu, N., Takehara, T. and Hayashi, N. | Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. | J Gastroenterol | 47 | 169-178 | 2011 |
| Tatsumi, T., Takehara, T., Miyagi, T., Nakazuru, S., Mita, E., <u>Kanto, T.</u> , Hiramatsu, N. and 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 | 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 |
|--|---|----------------------------------|--------------|-----------|------|
| Miyagi, T., Shimizu, S., Tatsumi, T., Nishio, K., Hiramatsu, N., <u>Kanto, T.</u> , Hayashi, N. and Takehara, T., | Differential alteration of CD56(bright) and CD56 (dim) natural killer cells in frequency, phenotype, and cytokine response in chronic hepatitis C virus infection. | J Gastroenterol | 46 | 1020-1030 | 2011 |
| Ishida, H., Tatsumi, T., Hosui, A., Nawa, T., Kodama, T., Shimizu, S., Hikita, H., Hiramatsu, N., <u>Kanto, T.</u> , Hayashi, N. and Takehara, T. | Alterations in microRNA expression profile in HCV- infected hepatoma cells: involvement of miR-491 in regulation of HCV replication via the PI3 kinase/Akt pathway. | Biochem Biophys Res Commun | 412 | 92-97 | 2011 |
| 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 |
| <u>Yasuhiro Asahina</u> , Kaoru Tsuchiya, Masaru Muraoka, Keisuke Tanaka, Yuichiro Suzuki, Nobuharu Tamaki, Yoshihide Hoshioka, Yutaka Yasui, Tomoji Katoh, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Masayuki Kurosaki, Nobuyuki Enomoto, Sayuri Nitta, Naoya Sakamoto, Namiki Izumi. | Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response | Hepatology | 2012 ; 55 | 20-29 | 2011 |
| Masayuki Kurosaki, <u>Yasuhiro Asahina</u> , Namiki Izumi, et., al. | Pre-treatment prediction of response to pegylated- interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors | Journal of Hepatology | 54 | 439-448 | 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 |
|--|---|---|---------|---------|------|
| <u>Yasuhiro Asahina</u> , Namiki Izumi, et., al. | Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients | Hepatology International | On line | | 2011 |
| Kaoru Tsuchiya, Mina Komuta, Yutaka Yasui, Nobuharu Tamaki, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Teiji Kuzuya, Jun Itakura, Hiroyuki Nakanishi, Yuka Takahashi, Masayuki Kurosaki, <u>Yasuihiro Asahina</u> , Nobuyuki Enomoto, Michiie Sakamoto, Namiki Izumi | Expression of Keratin 19 Is Related to High Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation | Oncology | 80 | 278-288 | 2011 |
| Teiji Kuzuya, <u>Yasuhiro Asahina</u> , Kaoru Tsuchiya, Keisuke Tanaka, Yuichiro Suzuki, Takahide Hoshioka, Shinji Tamaki, Tomoji Kato, Yutaka Yasui, Takahiro Hosokawa, Ken Ueda,, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi | Early Decrease in α -Fetoprotein, but Not Des- γ -Carboxy Prothrombin, Predicts Sorafenib Efficacy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma | Oncology | 81 | 251-258 | 2011 |
| Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, <u>Moriya K</u> , Koike K | Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species | Oncology | 81 | 11-17 | 2011 |
| Nukui Y, Hatakeyama S, Kitazawa T, Mahira T, Shintani Y, <u>Moriya K</u> | Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus among Japanese healthcare workers: seroprevalence and risk factors | Infection control and hospital epidemiology | 33 | 58-62 | 2012 |


| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--|----------|-----------|------|
| Kurano M, Isoo N, Hara M, Ishizaka N, <u>Moriya K</u> , Koike K, Tsukamoto K | LXR agonist increases apoE secretion from hepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL | Lipids in health and disease | 10 | 134-143 | 2011 |
| Koshiyama A, Ichibangase T, <u>Moriya K</u> , Koike K, Yazawa I, Imai K | Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteiny residues on a non-porous for differential proteomics analysis | Journal of chromatogra phy A | 1218 | 3447-3452 | 2011 |
| 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 alterations induced by the core protein | Journal of hepatology | 54 | 432-438 | 2011 |
| Nagai R, Saito R, Koyano S, Okamura N, Yokota H, Kitazawa T, <u>Moriya K</u> | Evaluation of multiplex PCR using dual-priming | Clin chem. Lab med | 49 | 751-752 | 2011 |
| Kurosaki M, Hiramatsu N, <u>Sakamoto M</u> , Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Sugauchi F, Sakamoto N, Yatsushashi H, Izumi N | Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. | Antiviral Therapy | 17 | 35-43 | 2012 |
| Kurosaki M, Hiramatsu N, <u>Sakamoto M</u> , Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N | Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. | J Hepatol | In press | | 2012 |
| Osada M, Kaneko M, <u>Sakamoto M</u> , Endoh M, Takigawa K, Inoue-Suzuki K, Inoue O, Satoh K, Enomoto N, Yatomi Y, Ozaki Y | Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. | Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis | In press | | 2012 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|-----------------|------|---------------------------------------|------|
| Shindo H, Maekawa S, Komase K, Sueki R, Miura M, Kadokura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Okada S, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Enomoto N. | Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. | Hepatol Int | | Online First™, 18 August | 2011 |
| Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Okada S, Enomoto N. | Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. | Hepatol Int | | Hepatol Int: Online First™, 17 August | 2011 |
| 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 genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. | Plos One | 6(9) | e24514 | 2011 |
| Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, <u>Sakamoto M</u> , Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Matsuura K, Izumi N. | Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: Decision-tree analysis. | J Gastroenterol | 46 | 1111-1119 | 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 IL28B and viral factors. | J Hepatol | 54 | 439-448 | 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 |
|--|--|------------------------|---------------------|----------|------|
| 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 | 5(3) | 789-799 | 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, Sakamoto N, Iwasaki M, <u>Sakamoto M</u> , Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N. | Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. | J Gastroenterol | 46 | 401-409, | 2011 |
| Honda M, Takehana K, <u>Sakai A</u> , Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group | Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C | Gastroenterology | 141 | 128-140 | 2011 |
| Nagatsu A, <u>Taniguchi M</u> , Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Kawakami H, Abo D, Kamiyama T, Furukawa H, Todo S. | Endoscopic naso-pancreatic drainage for the treatment of pancreatic fistula occurring after LDLT. | World J Gastroenterol. | 17 (30) | 3560-4 | 2011 |
| Joshita S, <u>Umemura T</u> , Katsuyama Y, Ichikawa Y, Kimura T, Morita S, Kamijo A, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kamijo N, Ota M, Tanaka E. | Association of IL28B gene polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. | Hum Immunol | Epub ahead of print | | 2012 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--------------|-------|-----------|------|
| Yoneda S, <u>Umemura T</u> , Joshita S, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. | Serum chemokine levels are associated with the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. | Hepatol Res | 41 | 587-93 | 2011 |
| <u>Umemura T</u> , Joshita S, Yoneda S, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. | Serum IL-10 and IL-12p40 levels and IL28B gene polymorphisms: pretreatment prediction of treatment failure in chronic hepatitis C. | Antivir Ther | 16 | 1073-80 | 2011 |
| Yoneda S, <u>Umemura T</u> , Katsuyama Y, Kamiyo 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 | 203 | 1087-1095 | 2011 |
| <u>Sainz B Jr</u> , <u>Barretto N</u> , <u>Martin DN</u> , <u>Hiraga N</u> , <u>Imamura M</u> , <u>Hussain S</u> , <u>Marsh KA</u> , <u>Yu X</u> , <u>Chayama K</u> , <u>Alrefai WA</u> , <u>Uprichard SL</u> . | Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. | Nat Med | 18(2) | 281-5 | 2012 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

 ライフサイエンス出版

TEL(03)3664-7900(代表)

【禁 無断転載・複製】

C 型肝炎ウイルス感染の病態と治療法 3

ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療成績と寄与因子

朝比奈靖浩

あさひな やすひろ：武蔵野赤十字病院 消化器科

● はじめに

わが国では、年間約 3 万 5 千人が肝臓で死亡しており、その多くは C 型肝炎ウイルス (HCV) が原因である。わが国の C 型肝炎患者は高齢化しており、他の先進国とは異なり、その発がんリスクが高い¹⁾。したがって、C 型肝炎対策による肝臓撲滅は国の重要課題のひとつであり、肝臓専門医のみならず臨床医においては、インターフェロン (IFN) を中心とした C 型肝炎の治療を積極的に行い、肝炎対策の効果を上げることが強く求められている。

わが国の C 型慢性肝炎の約 70% を占める HCV genotype 1b 型かつ高ウイルス量症例、いわゆる難治例に対して、2004 年 12 月よりペグインターフェロン (Peg-IFN)- α + リバビリン併用療法が導入され、約 50% の症例でウイルス学的著効 (SVR) が得られるようになった。しかし、再燃例や無効例もいまだ多く、実際の臨床現場では治療効果を予測しそれに応じた対策が求められている。本稿では Peg-IFN- α + リバビリン併用療法の実際の臨床における治療成績を概説するとともに、治療効果に寄与する因子および問題点について述べる。

● Peg-IFN- α + リバビリン併用療法の治療成績

Peg-IFN- α + リバビリン併用療法が導入されて以来、実臨床における治療成績が明らかとなってきた。そこで、当院において Peg-IFN- α 2b + リバビリン併用療法を施行した 614 例のうち genotype 1b 型かつ高ウイルス量の 488 例を対象とし、治療成績と治療効果に寄与する因子について検討した。

すでに最終治療効果を判定しえた症例について検討すると、48 週投与例の SVR 率は薬剤減量・中止例も含めた ITT 解析では 40% であったが、予定投与量の 80% 以上を投与しえた症例 (PP 解析) では 61% と高率であった (図 1)。一方、予定投与量の 80% 以上を投与しえた症例においても、治療終了後の HCV-RNA の再燃を 26% に認め、さらに 48 週の治療中に HCV-RNA が陰性化しないウイルス学的不応 (NVR) 例を 13% に認めた (図 1)。これらのうち、48 週投与でいったんは HCV-RNA が血中から消失する再燃例では、いわゆる response-guided therapy を行うなどの治療の工夫で、治療成績の向上が期待される。しかし、NVR 例に対しては現行の治療法の工夫では SVR を得ることは困難なことが多く、難治要因の解明と新薬を含め

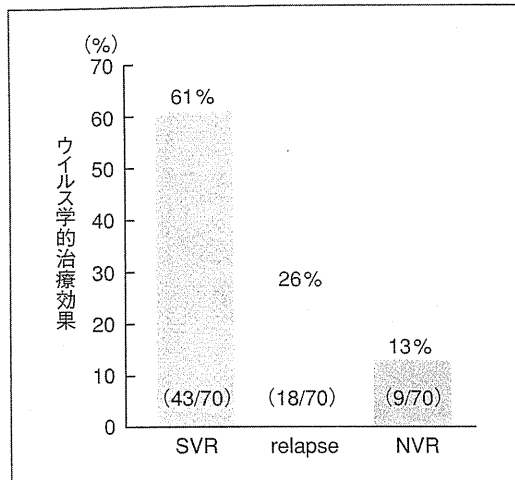


図1 ペグインターフェロン α 2b+リバビリン48週併用療法におけるウイルス学的治療効果
 予定投与量の80%以上が投与された症例での検討(n=292)。SVR：ウイルス学的著効, relapse：再燃, NVR：ウイルス学的不応

た新たな対策が必要と考えられる。

● Peg-IFN- α +リバビリン併用療法の治療効果に影響を与える治療前因子

genotype 1b 型かつ高ウイルス量症例における Peg-IFN- α +リバビリン併用療法の SVR に関与する治療前因子を単変量解析を用いて解析すると、年齢、性別、過去の IFN 治療効果のほか、ヘモグロビン濃度、血小板数、血清クレアチニン濃度、AST 値、 γ -GTP 値、LDL コレステロール値、血糖値、さらに肝組織における脂肪化および線維化の程度などが有意な因子としてあげられた。また、HCV NS5A 領域のインターフェロン感受性決定領域 (ISDR) の変異数²⁾や、HCV コア 70 番・91 番のアミノ酸変異といったウイルス学的因子も有意であった。これらの因子をもとに多変量解析を用いて検討すると、①年齢 60 歳未満、②男性、③F2 以下の線維化非進行例、④LDL コレステロール非低値例、⑤ISDR 変異数が 2 個以上の症例、⑥HCV コア 70 番・91 番が野生型の症例は、それぞれ SVR が得られやすい症例と考えられた。

一方、NVR に関与する治療抵抗因子として

は、①HCV コア変異、②架橋形成を伴う高度線維化、③血清 γ -GTP 高値、④血清クレアチニン低値が多変量解析により抽出され、これらの治療抵抗因子を有する症例は、現行の治療では難治性で不応性となることが多い。特に、HCV コア変異は NVR に強く関与しコア 70 番・91 番両方に変異が認められると、NVR となるオッズ比は 8.0 ときわめて高かった。しかし、現在までのところ HCV コア変異の治療抵抗性に関連する詳細な機序は明らかとなっていない。

● ウイルス変異と治療効果

これまで述べてきたように、ISDR や HCV コア遺伝子のウイルス変異は Peg-IFN- α +リバビリン併用療法の治療効果と密接な関連がある。そこで当院で Peg-IFN- α 2b+リバビリン併用療法を施行した症例において、ISDR とコア変異別のウイルス学的治療効果を検討した。それによると、ISDR 野生型の症例では、48 週治療中にいったんは HCV-RNA が陰性化するが、治療後に再燃する症例が ISDR 非野生型の症例に比し多いことがわかった。一方、コア 70 番・91 番変異を有する症例では、48 週治療中に HCV-RNA が陰性化しない NVR の症例がコア野生型の症例に比し多かった。したがって、ISDR は再燃に、コア変異は NVR に関与していると考えられ、これら 2 つの遺伝子変異のウイルス学的治療効果に及ぼす特徴を考慮して、個々の症例において治療方針を決定することが有用と考えられた。

● 治療中の抗ウイルス効果と治療成績

治療中においては、そのウイルス学的反応をモニターすることが、最終治療効果を予測するうえできわめて重要である。すなわち、IFN 療法中における HCV-RNA の消失時期と SVR 率との間には密接な関連があり、種々の治療ガイドラインでは、HCV-RNA 陰性化時期により最適な治療期間を設定するなどの、いわゆる response-guided therapy が推奨されている。

当院の症例において、リアルタイム PCR 法でみた HCV-RNA の陰性化時期と治療完遂例に

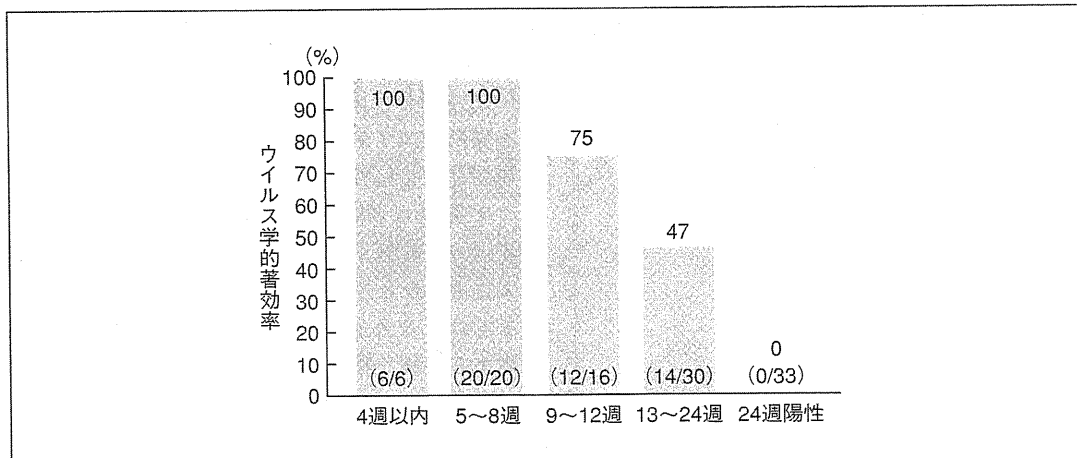


図 2 リアルタイム PCR 法で判定した C 型肝炎ウイルス (HCV) 消失時期とウイルス学的治療効果
ペグインターフェロン $\alpha 2b$ + リバビリン併用 48 週療法での検討。中止例を除く。

おける SVR の関係を検討すると、治療開始 8 週以内に HCV-RNA が陰性化していれば、全例 SVR となり、SVR 率は 100% であった。また、9~12 週の陰性化例でも 75% の症例で SVR が得られた。それに対して、13~24 週に陰性化した症例では再燃率が高く、48 週投与での SVR 率は 47% で、さらに 24 週以降に陰性化した症例からは 1 例も SVR が得られなかった (図 2)。したがって、HCV-RNA 陰性化時期の遅れた症例における治療後の再燃をいかに減らすかが、治療成績を向上させるためには大変重要な課題である。

● 再燃に関与する因子の検討

そこで当院において Peg-IFN- $\alpha 2b$ + リバビリン併用 48 週療法を行った症例について、再燃にかかわる治療前因子を解析した。その結果、単変量解析では、年齢、過去の IFN 治療効果、ヘモグロビン値、血小板数、肝組織の脂肪化、ISDR 変異が有意であった。さらに、多変量解析では①年齢、②ISDR 変異が独立因子として抽出され、すなわち高齢者や ISDR 変異型が野生型の症例は 48 週治療後の再燃が多いことがわかった。

先に述べたように、治療後の再燃には治療中の HCV-RNA 消失時期が強く関連するため、HCV-RNA 消失時期別に年齢と ISDR で層別化

してその再燃率を検討した。それによると、リアルタイム PCR 法で 9~12 週に HCV-RNA が陰性化した症例において、60 歳未満の症例や ISDR 非野生型の症例では治療後再燃を認めなかったのに対し、60 歳以上かつ ISDR 野生型の症例では 48 週治療で再燃が認められた。一方、リアルタイム PCR 法で 13~24 週に HCV-RNA が陰性化したいわゆる late virological response (LVR) の症例における再燃率は総じて高率だが、60 歳未満かつ ISDR 非野生型症例の再燃率は低率であった。

したがって、再燃率の低下のためには、HCV-RNA の陰性化時期に加えて、年齢やウイルス変異といった再燃要因を考慮して最適な治療期間を設定するなど、治療スケジュールを個別に決定する必要があると考えられた。

● 自然免疫系遺伝子の肝内発現プロファイルと抗ウイルス効果

一方、NVR 例に対しては現行の治療法の工夫では SVR を得ることは困難なことが多く、難治要因の解明と新たな対策が必要である。前述のようにわれわれの臨床的解析では、Peg-IFN- α + リバビリン併用療法における難治要因にかかわるものとして、ウイルス因子のほかに血清 γ -GTP 高値などのなんらかの宿主因子の関与も示唆されている。そこで、われわれは生体防