

図2 IFN 治療による HBV DNA の推移のパターンと発癌との関連
IFN 治療例をさらに詳しく分析すると、HBV DNA が低下した I 型・II 型でより顕著な発癌抑制効果がみられました。

(文献 1 より改変引用)

II. 核酸アナログ製剤による発癌抑制

I 章で IFN による発癌抑制について述べたように、B 型肝炎患者からの発癌抑制には HBV の増殖抑制が重要です。現在は、より強力な HBV の抑制効果を持つ核酸アナログ製剤が使用可能となっています。核酸アナログ製剤は経口薬であること、IFN のような発熱やうつ症状の出現などの副作用がなく、高齢者や進行した肝硬変症例にも投与可能であることから、発癌抑制に対する有用性が期待されています。

核酸アナログ製剤の発癌抑制効果については、第一世代の薬剤であるラミブジンについて台湾からの前向き無作為比較試験があります²⁾。この試験は 651 人の肝硬変と診断された肝硬変患者を、無作為にラミブジン 100 mg を内服する患者 436 人と、プラセボを内服する 215 人に割付け、その後の肝硬変の進展、発癌を検討した研究です。中央値 32.4 カ月の経過観察で、ラミブジン群からは 3.9% の発癌であったのに対し、プラセボ群からは 7.4% の発癌を認め、ラミブジン投与群で有意に発癌が抑制されるという結果でした。日本からも当院を含む多施設共同の retrospective study (後向き研究) でラミブジンの発癌抑制効果を検討しています。2,795 例の B 型慢性肝疾患患者について検討を行いました³⁾。657 例がラミブジンを内服し、他の 2,138 例は核酸アナログ治療を受けていない患者さんです。ラミブジン内服群からは 4 例 (1.1%) の発癌がみられ、年率では 0.4%/人/年の発癌率でした。

一方、ラミブジン非内服群からは50例(13.3%)の発癌を認め、年率では2.5%/人/年であり、ラミブジン内服群で有意($p < 0.001$)に発癌が抑制される結果が得られました。

現在、B型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドラインでは、核酸アナログ製剤の第一選択はエンテカビルとなっています。これはラミブジンでは年率約10%の頻度で耐性ウイルスが出現し、肝炎の重症化をきたす危険があり、これに対しエンテカビルでは、核酸アナログ未投与例では3年間で約3%と耐性ウイルスの出現の危険が少ないからです。従って、発癌予防を目的とした核酸アナログ製剤の投与も、現在ではエンテカビルが第一選択となります。

前述のように、核酸アナログ製剤を使用する上で、最も注意すべきことは耐性ウイルスの出現です。これは肝炎の増悪の危険のみならず、発癌抑制についても効果を減弱させる要因です。図3は当院におけるラミブジン治療例の耐性ウイルスの出現時期別にみた発癌率です。早期に耐性ウイルスが出現する例では非常に発癌率が高く、出現しない例とは明らかな相違を認めています。従って、核酸アナログ製剤による発癌抑制治療を行う場合には、B型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドラインに準じて、核酸アナログ製剤未治療例ではエンテカビルを使用、ラミブジンを使用し耐性ウイルスの出現していない症例では早期にエンテカビルへの切り替え、すでにラミブジン耐性が出現した例では早期にアデホビルの併用が必要となります。

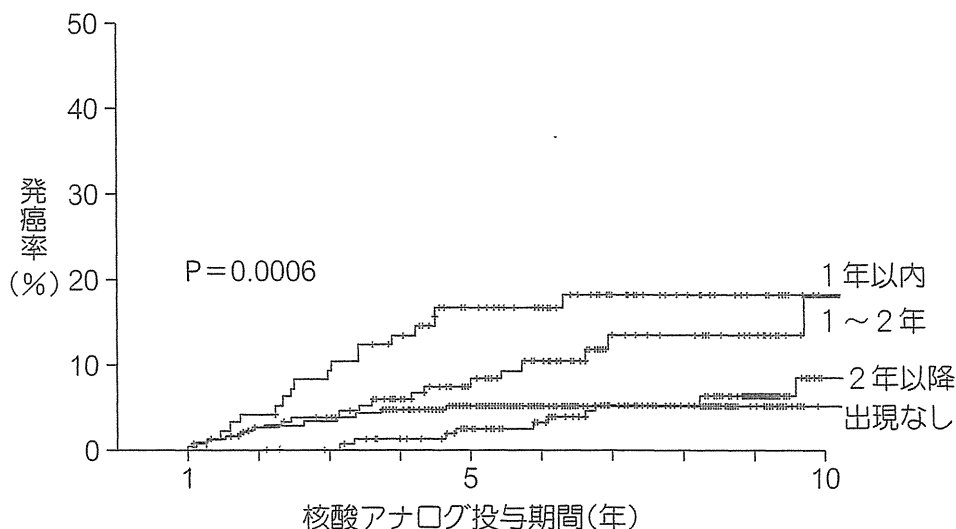


図3 核酸アナログ投与中、耐性ウイルスの出現からみた肝発癌率
核酸アナログ導入後、早期に耐性ウイルスが出現する例では、発癌抑制効果も減弱する結果となりました。

(当院データ)

Ⅲ. 肝癌根治療法後のインターフェロン・核酸アナログ製剤による再発抑制

最後に肝癌根治療法後の再発予防について解説します。B型肝炎患者を背景とする肝癌根治療法後には、発癌予防と同様にHBVを抑制することが重要です。図4に当院の1990～2007年の肝癌根治療法後IFN治療16例、核酸アナログ製剤投与74例、抗ウイルス療法未施行102例の再発率を示します。未治療例では5年で73%の再発を認め

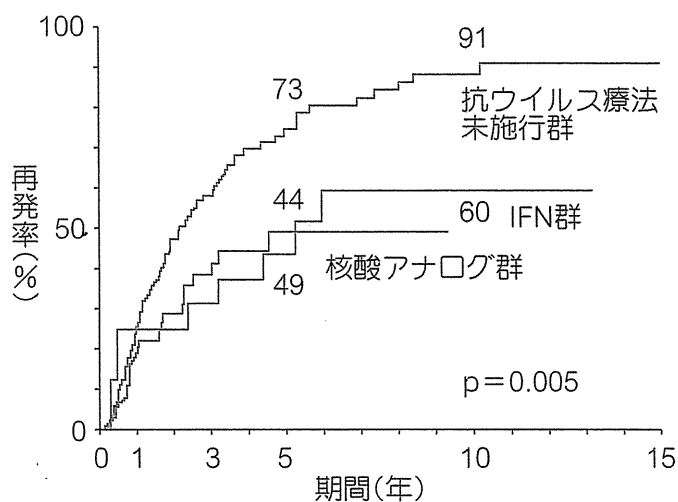


図4 根治療法施行後の抗ウイルス療法の有無による肝癌再発率

肝癌根治療法後、IFNまたは核酸アナログ製剤により抗ウイルス療法を実施した例は、非実施例に比べ再発が抑制されました。

(当院データ)

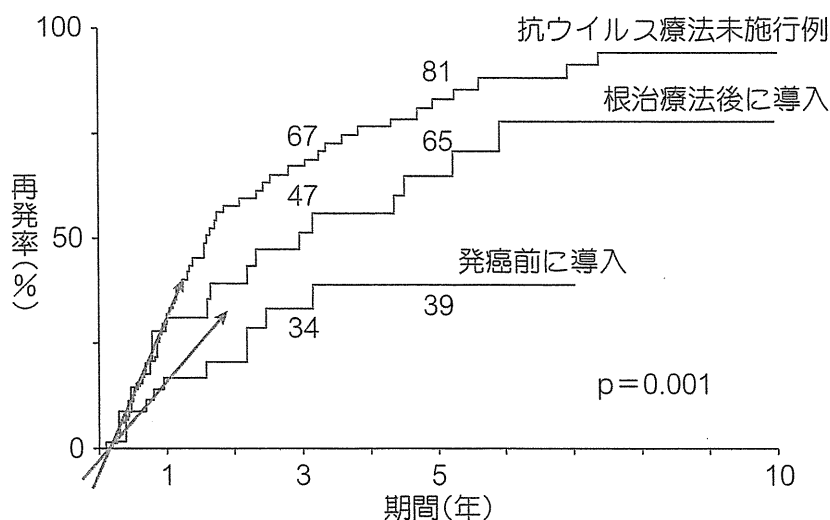


図5 抗ウイルス療法の導入時期と肝癌再発との関係

初回発癌前より抗ウイルス療法を開始した例では、発癌後に開始した例に比べ初期の再発が抑制されました。(当院データ)

めていますが、これに比べて IFN 治療例では 44%，核酸アナログ製剤投与例では 49%と再発が抑制されています。現在は慢性肝炎・肝硬変ともに核酸アナログ製剤の投与が可能ですので、HBV 関連肝癌根治療法後の症例には原則として核酸アナログを投与しています。

核酸アナログ製剤投与例をさらに詳しく分析すると、発癌前より核酸アナログ製剤を投与しており、発癌時には HBV DNA が減少していた例では、肝癌治療後にはじめて核酸アナログ製剤を投与した症例に比べて再発率が低いことが明らかとなりました。図 5 を見てもわかるように、核酸アナログ製剤の十分な再発抑制効果が見れるのには 1～2 年を要し、その前に再発してしまう例があるためです。血液中の HBV DNA が減少しても、すぐに発癌または再発抑制につながらないことを、筆者らはコア関連抗原 (HBcrAg) により解明しました⁴⁾。

HBcrAg は肝内のウイルス増殖の際の複製中間体である共有結合性閉環状 DNA (cccDNA) を反映するといわれ、血中の HBV DNA とは必ずしも一致しません。そこで核酸アナログ製剤投与中の再発率を、根治療法時の HBcrAg の値により表したのが図 6 になります。HBcrAg < 4.8 log U/mL，すなわち肝内の HBV の増殖が抑制された

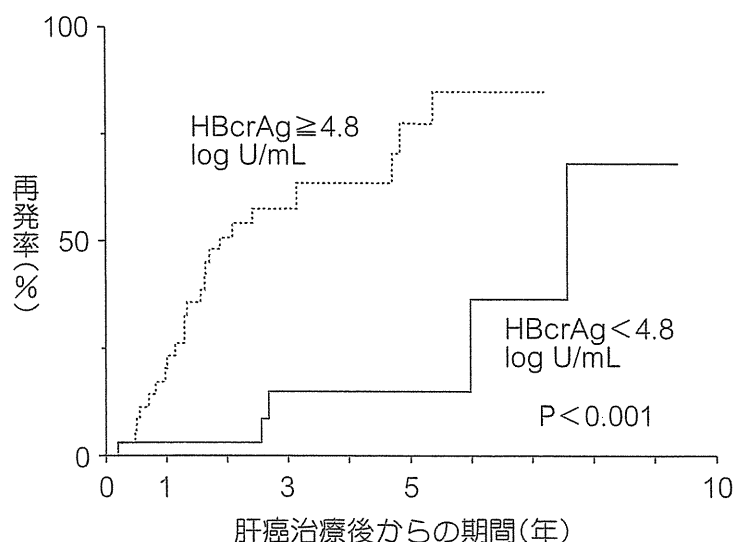


図 6 核酸アナログ投与開始後の HBcrAg による無再発生存率

(3 cm 以下, 3 個以内, 単発 5 cm 以下のみ)

核酸アナログ投与開始後 HBcrAg の低下した例では、再発が有意に抑制されました。

HBcrAg : B 型肝炎ウイルスコア関連抗原

(文献 4 より改変引用)

例では再発が減少し、一方、HBcrAg ≥ 4.8 logU/mL、すなわち肝内のHBVの増殖が減少していない例では、再発の危険が高いことがわかります。現在は保険診療でHBcrAgが測定可能ですので、核酸アナログ製剤投与によりHBV DNAが減少した例では、HBcrAgを測定することで、より詳細に再発リスクを推定することが可能です。

おわりに

ここまで述べてきたように、B型慢性肝疾患からの発癌および再発抑制にはHBVの抑制治療が有効で、その効果はどれだけ確実に抑制できるかに依存します。特に線維化進展例ではトランスアミナーゼが低値でもHBV DNA陽性の場合には、早期に抗ウイルス療法を開始することが長期の予後改善につながると考えられます。

(小林 正宏)

文 献

- 1) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al : Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. Intervirology 48 : 29-38, 2005
- 2) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al : Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 351 : 1521-1531, 2004
- 3) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al : The Inuyama Hepatitis Study Group : Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res 32 : 173-184, 2005. Epub 2005 Jul 18
- 4) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al : HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. Liver Int 30 : 1461-1470, 2010. doi : 10.1111/j.1478-3231.2010.02344.x. Epub 2010 Sep 14

8 B型肝疾患の最新のガイドライン

はじめに

B型慢性肝炎に対する治療法は、現在インターフェロン(interferon : IFN)療法と核酸アナログ製剤(ラミブジン [lamivudine : LAM], アデホビル [adefovir dipivoxil : ADV], エンテカビル [entecavir : ETV])が主体です。そして、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)においてガイドラインが作成されています。本稿では、このガイドラインについて解説します。

I. ガイドラインの現況

B型慢性肝炎の治療のガイドラインは、平成16年度より「B型および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」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」班において作成され、年度ごとに改訂されており、今回は「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」の平成22年度版を提示します。基本指針を表1に示しました。

表1 B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

- ① B型慢性肝炎の治療は、35歳未満は drug free, 最終的には HBs 抗原陰性化を目指して IFN 単独治療あるいは核酸アナログ・IFN の sequential 療法を基本とする。35歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化および ALT 値の持続正常化を目指して核酸アナログ製剤(初回核酸アナログ製剤 Entecavir, Lamivudine および Entecavir の耐性症例は Lamivudine + Adefovir 併用療法)を長期投与し、HBs 抗原陰性化を目指す。
- ② IFN・sequential 治療とは、核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化した(または陰性)症例で drug free を目指し、IFN と核酸アナログを1カ月間併用後5カ月間、あるいは核酸アナログ終了後連続して IFN を6カ月使用し治療を中断する治療と定義する。

HBs 抗原 : hepatitis B surface antigen, HBV : hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス), ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

また新たな治療薬や治療法の開発も進行しており、今後もガイドラインは改訂されていく予定です。

II. 治療の適応

B型慢性肝炎の治療の適応は、肝炎が持続し肝病変(組織所見)の進行が認められる場合です。ガイドラインでは治療対象を ALT 31 IU/L 以上で、HBe 抗原陽性例はウイルス量 (DNA 量) 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性例は 4 log copies/mL 以上、肝硬変症例では 3 log copies/mL 以上です (表 2, 3)。

ALT 値が 31 IU/L 以上でウイルス量が 4 ~ 5 log copies/mL 以上の場合は、多くの症例で B 型肝炎ウイルスによる肝炎と考えられます。治療の時期は年齢、肝組織像を参考に決定します。特に B 型肝炎の患者さんは、年齢が若い症例が比較的多く認められます。このため結婚の有無、妊娠の可能性、子供の有無や仕事などの社会的状況も考慮に入れて治療法を選択しなくてはなりません。具体的には 25 歳以下で肝炎が認められる場合は、肝組織像の進行 (F2 以上) や重症化する危険性が認められなければ原則的には経過観察します。25 ~ 35 歳までは、肝炎の推移をみながら IFN 療法を念頭に入れ治療のタイミングを待ちます。一方、35 歳以上の症例では、肝組織像が進展している症例が多く存在します。肝生検を含めた総合的な評価を行い治療の必要性を検討します。

表 2 35 歳未満 B 型肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/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			
	HBV DNA 量	\geq 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
HBe 抗原			
	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 経過観察または Entecavir 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			

Ⅲ. 治療のガイドライン

B型慢性肝炎に対する治療では年齢, HBe 抗原の有無, ウイルス量が重要な因子です。治療の標準化のガイドラインでは, これらの因子によって分類し治療法を提示しています。若年症例(35 歳未満; 表 2)は, 自己の免疫力によって HBe 抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されることや, drug free を目指して IFN 長期間歇を基本治療としています。IFN 療法の治療効果は 35 歳未満, 開始時 ALT 値 (AST 値) 100 IU/L 以上, ウイルス量 6 log copies/mL 未満の症例で高いことが明らかになっています。

しかし肝炎が持続し, 肝病変の進行が考えられる場合には, ETV 治療も考慮すべきです。さらに ETV を使用した場合, HBe 抗原およびウイルス (DNA 量) が陰性化した症例では, sequential 療法に切り替え drug free を目指す, としています。35 歳未満の HBe 抗原陰性例では, ウイルス量が 7 log copies/mL 未満では原則的に経過観察ですが, 肝炎が持続する症例では IFN 治療や ETV 治療も考慮します。ウイルス量が 7 log copies/mL 以上では, sequential 療法または ETV 治療を選択します。また肝病変進行例 (組織像 F2 以上) では, ETV 治療が望まれます。

中高年 (35 歳以上; 表 3) では, 核酸アナログ製剤の長期投与を基本治療としています。この場合, 核酸アナログ製剤未使用例での治療は ETV を使用します。ETV を使用する根拠は, ウイルス量の減少率で LAM を上回っていること, 長期投与にて耐性ウイルスの出現率が低率であるからです。また IFN 長期投与や sequential 療法も選択肢

表 3 35 歳以上 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は, ALT \geq 31IU/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			
	HBV DNA 量	\geq 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
HBe 抗原			
	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)

表4 Lamivudine 投与中B型慢性肝炎患者に対する、
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA 量	治療法	
< 2.1 log copies/mL 持続	原則 Entecavir 0.5 mg/ 日に切り替え	
≥ 2.1 log copies/mL	VBT なし	Entecavir 0.5 mg/ 日に切り替え可
	VBT あり	Adefovir 10 mg/ 日併用

VBT : viral breakthrough (ウイルス量の再上昇)

の一つです。

LAM 耐性ウイルスに対する治療としては、LAM と ADV の併用療法が ETV への切り替え療法をウイルス量の減少率で上回り、また LAM と ADV の併用で耐性ウイルスの出現率が低率です。一方、現在 LAM を使用している症例での核酸アナログ製剤使用のガイドラインも提示しています(表4)。ウイルス量が 2.1 log copies/mL 未満の症例で ETV に切り替えた場合、ETV 耐性ウイルスの出現は低率であることが報告されているため、ETV への切り替えを推奨しています。一方、ウイルス量が 2.1 log copies/mL 以上でウイルス量の再上昇(viral breakthrough : VBT)を認めた症例は LAM と ADV 併用、VBT を認めていない症例では ETV に切り替えとしています。

1. 治療ガイドラインの補足

また治療のガイドラインの補足も提示しています。主な点を記述します。

① B型肝炎は HBV genotype (遺伝子型)により治療効果が異なるため、genotype を測定して治療法を決定する。特に、genotype A, B は、35 歳以上でも IFN の効果が高率であることから、可能な限り IFN を第一選択にすることが望ましい。

② IFN の投与期間は、24 週間を原則とするが、有効症例(HBV DNA 低下、ALT 値正常化)は、48 週間投与が望ましい。

③ IFN 在宅自己注射が可能な症例は、QOL (quality of life : 生活の質)を考慮して在宅自己注射を推奨する。

④ LAM および ETV 耐性株に対しては、LAM + ADV 併用療法を基本とする。しかし、LAM + ADV 併用療法を行って3年以上経過しても HBV DNA が 4 log copies/mL 以上でかつ ALT 値が 31 IU/L 以上の症例は、ETV + ADV 併用療法も選択肢のひとつとなる。

⑤ LAM, ADV, ETV のいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては, ETV + ADV 併用療法あるいは Tenofovir (テノホビル) も選択肢のひとつとなる。

⑥ Sequential 療法を行う場合は, 核酸アナログ治療で HBe 抗原が陰性化(または陰性) 症例で核酸アナログを十分投与し, HBV DNA の陰性化期間が 1 年以上経過し, core 関連抗原 (HBcrAg) も 4.0 log U/mL 以下の症例に行うのが望ましい。

⑦ ADV 併用療法を長期に行い, 腎機能が悪化する症例では, ADV は隔日投与にする。

⑧ 抗ウイルス療法は, ALT 値が 31 IU/L 以上の場合に考慮する。35 歳以上では F2 以上の進行例には ALT が 31 IU/L 未満でもウイルス増殖が持続する場合は抗ウイルス療法の対象となる。しかし, 高齢者や HBe 抗原陰性例, 抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法 (SNMC [Stronger Neo-Minophagen C], UDCA [ursodeoxycholic acid] 等) で経過をみることも可能である。

⑨ LAM 投与中で HBV DNA の陰性化が持続する場合は, 原則 ETV に切り替える。また ETV に切り替える際は, LAM の耐性変異がないことを確認することが望ましい。

⑩ HIV (human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス) 合併症例は, ETV の使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるため, ETV は原則として使用できない。従って, ETV 開始時にインフォームドコンセントを取得した上で HIV 抗体の測定を行うことが望ましい。

B 型肝硬変および肝細胞癌治癒後の症例も, 核酸アナログの治療を行い HBV DNA を低下させ再発予防を目指します。

◀ おわりに

B 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインについて解説しました。ウイルス性慢性肝炎の治療方針は, 個々の患者の肝病変の進行度, 年齢, ウイルスマーカー, 合併症の有無などを考慮し, ガイドラインを参考にして総合的に決定する必要があります。

(熊田 博光)

参考文献

- 1) 熊田博光 : 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) : 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. 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 平成 23 年 3 月

1979年

- 1) 熊田博光, 小宅映士, 竹内和男, 中島正男, 吉場 朗, 若林郁子, 内藤成子, 瀬戸幸子, 塚田理康, 遠藤雄三: e抗原, e抗体の Seroconversion に関する検討. 肝臓 20 (7): 734, 1979

1981年

- 2) 熊田博光, 小宅映士, 池田健次, 吉場 朗, 藤沢きくえ, 若林郁子, 瀬戸幸子, 塚田理康, 遠藤雄三: コルチコステロイド剤の HBe 抗原抗体系の seroconversion に及ぼす影響について. 肝臓 22 (6): 804-813, 1981
- 3) 熊田博光, 吉場 朗, 小宅映士, 池田健次, 若林郁子, 瀬戸幸子, 塚田理康, 遠藤雄三: 組織学的に診断のついた HBs 抗原持続陽性肝疾患 155 例における e 抗原 e 抗体についての検討 - 特に seroconversion について. 肝臓 22 (6): 820-826, 1981
- 4) 熊田博光, 吉田行哉, 池田健次, 小宅映士, 吉場 朗, 新田恭子, 藤沢きくえ, 瀬戸幸子, 塚田理康: コルチコステロイド剤およびグリチルリチン製剤使用例における e 抗原から e 抗体への seroconversion する頻度およびその時期についての検討. 日本消化器病学会 78 (11): 2195, 1981

1982年

- 5) 熊田博光, 小宅映士, 吉田行哉, 池田健次, 吉場 朗, 大迫悦子, 宮崎明子, 瀬戸幸子, 塚田理康, 遠藤雄三: コルチコステロイドの HBe 抗原・抗体系の seroconversion に及ぼす影響. 肝臓 23 (4): 379-387, 1982
- 6) 池田健次, 熊田博光, 古川恵一, 小宅映士, 吉場 朗, 酒井真由美, 大迫悦子, 藤沢きくえ, 瀬戸幸子, 塚田理康: HBe 抗体からみた肝癌発生頻度についての検討. 肝臓 23 (11): 1356, 1982

1983年

- 7) 熊田博光, 池田健次, 勝木俊文, 吉場 朗, 田中敏章, 吉原昭次, 瀬戸幸子, 塚田理康: 小児の B 型慢性肝炎に対するステロイド剤 rebound 療法の試み. 肝臓 24 (5): 565, 1983
- 8) 熊田博光, 池田健次, 村島直哉, 吉場 朗, 今井幸子, 藤沢きくえ, 瀬戸幸子: e 抗原陽性慢性肝炎に対するステロイド療法の有効例と無効例の比較検討. 肝臓 24 (9): 1050, 1983

1984年

- 9) 熊田博光, 池田健次, 村島直哉, 吉場 朗, 今井幸子, 加藤 緑, 石黒仁美, 瀬戸幸子: ステロイド rebound 療法における double rebound 現象について. 肝臓 25 (5): 706, 1984
- 10) 村島直哉, 熊田博光, 池田健次, 吉場 朗, 新田恭子, 瀬戸幸子, 塚田理康: 抗原陽性 B 型慢性肝炎における seroconversion の頻度および e 抗原の再出現の頻度について. 肝臓 25 (12): 1152-1162, 1984

1985年

- 11) 熊田博光, 村島直哉, 中村郁夫, 荒瀬康司, 池田健次, 吉場 朗, 新田恭子, 加藤 緑, 瀬戸幸子: e 抗原持続陽性例の予後と治療 - グリチルリチン製剤とコルチコステロイドの比較. 肝胆膵 11 (4): 803-808, 1985

- 12) 村島直哉, 熊田博光, 池田健次, 荒瀬康司, 吉場 朗, 瀬戸幸子, 柴田洋一: e抗体陽性B型慢性活動性肝炎における血清トランスアミナーゼ変動型とアルブミン・レセプターとの関連について. 肝臓 26 (12): 1690, 1985

1986年

- 13) 田中敏章, 吉原昭次, 熊田博光, 池田健次, 中島正男, 吉場 朗, 瀬戸幸子, 柴田洋一: 小児のHBVキャリアー成立における母子感染と父子感染の役割. 肝臓 27 (11) 1514-1516, 1986
- 14) 池田健次, 熊田博光, 荒瀬康司, 村島直哉, 吉場 朗, 煎本正博, 海上雅光, 遠藤雄三: ステロイド剤投与を契機に骨転移巣の退縮をみた肝細胞癌の1例. 肝臓 27 (3): 359-365, 1986
- 15) 茶山一彰, 熊田博光, 池田健次, 中村郁夫, 荒瀬康司, 石綿清雄, 吉場 朗, 海上雅光: e抗原, 抗体長期陰性(いわゆるe-window)のB型慢性肝疾患症例の検討. 肝臓 27 (9): 1350, 1986

1987年

- 16) Kumada H, Ikeda K, Yoshiba A, Seto S, Tukada T, Kojima M, Suzuki H, Mayumi M: Short-term prednisolone for inducing Seroconversion from hepatitis B e-Antigen to Antibody along with clinical Improvement in Patients with Chronic Active Hepatitis TypeB. Jap J Med 26 (2): 217-222, 1987
- 17) Unakami M, Komiya I, Endo Y, Hara M, Ikeda K, Kumada H, Yoshiba A, Hino O, Kitagawa T: Seroconversion from HBsAg to Anti-HBs in a Casa of liver Cirrhosis Associated with Hepatocellular Carcinoma. Tohoku J exp Med 152: 81-88, 1987
- 18) 茶山一彰, 熊田博光, 池田健次, 中村郁夫, 荒瀬康司, 大久保実, 吉場 朗, 海上雅光: e抗原・抗体両者陰性期(いわゆるe-window)が長期間持続するB型慢性肝炎の検討. 肝臓 28 (5) 537-543, 1987
- 19) 荒瀬康司, 熊田博光, 池田健次, 中村郁夫, 大久保実, 茶山一彰, 吉場 朗, 海上雅光: ステロイド離脱療法(rebound療法)後に黄疸をきたした3症例. 肝臓 28 (5): 600-605, 1987
- 20) 小林万利子, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 中村郁夫, 荒瀬康司, 松本豊海: adwr型 subtypeを呈したB型慢性肝疾患の検討. 肝臓 28 (4): 501, 1987
- 21) 熊田博光, 池田健次, 荒瀬康司, 茶山一彰, 吉場 朗, 小林万利子: Subtype別にみたe抗原陽性慢性肝炎のe抗原陰性化率の検討. 肝臓 28 (9): 1271, 1987

1988年

- 22) 小林万利子, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 郡司俊秋, 荒瀬康司, 松本豊海, 海上雅光: HBs抗原 subtypeからみた肝疾患の進行度の検討. 肝臓 29 (4): 12-19, 1988
- 23) 荒瀬康司, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 郡司俊秋, 斎藤 聡, 吉場 朗, 海上雅光: e抗体陽性および非B型慢性肝炎に対するグリチルリチン製剤2カ月投与前後のs-GPT, 肝生検組織の変化とs-GPTの長期予後との関係. 肝胆膵 16 (6): 1027-1031, 1988
- 24) 茶山一彰, 熊田博光, 池田健次, 中村郁夫, 村島直哉, 荒瀬康司, 竹内和男, 中島正男, 吉場 朗, 松本豊海, 小林万利子: ステロイド離脱療法によりe抗体に seroconversionしたにも拘らずトランスアミナーゼの上昇を繰り返した症例の検討. 肝臓 29 (2): 105-109, 1988
- 25) 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 荒瀬康司, 郡司俊昭, 村島直哉, 野沢靖美, 竹内和男, 中島正男, 吉場 朗, 松本豊海, 小林万利子: B型慢性肝炎症例における subtypeの変化とその臨床的意義. 肝臓 29 (5): 125, 1988

1989年

- 26) 茶山一彰, 熊田博光, 池田健次, 荒瀬康司, 郡司俊秋, 斎藤 聡, 吉場 朗, 海上雅光: B型慢性活動性肝炎に対するステロイド離脱療法時の Polymerized humanalbumin receptor DNA-Polymerase の変動と治療効果. 肝臓 30 (4): 423-428, 1989
- 27) 小林万利子, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 荒瀬康司, 吉場 朗, 堀井明美, 松本豊海, 海上雅光: 同一家系内に表現型が異なる Subtype が存在した HBs 抗原陽性家系の検討. 肝臓 30 (4): 403-407, 1989
- 28) 茶山一彰, 松本豊海, 森永 傳, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 池田健次, 小林万利子, 熊田博光: Digoxigenin labelled HBV・DNA probe を用いた HBV・DNA の高感度検出法の検討. 肝臓 30 (7): 824, 1989
- 29) 斎藤 聡, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 荒瀬康司, 吉場 朗, 海上雅光: e 抗原陽性 B 型慢性肝炎の経過中に黄疸, 腹水を伴う急性増悪をきたした症例の検討. 日本消化器病学会雑誌第 86 (2): 103-106, 1989
- 30) 小林万利子, 荒瀬康司, 茶山一彰, 斎藤 聡, 池田健次, 熊田博光, 松本豊海, 海上雅光: HBs 抗原 Subtype の抗原決定基別蛍光染色の検討. 肝臓 30 (9): 1045, 1989
- 31) 熊田博光, 荒瀬康司, 池田健次, 斎藤 聡, 茶山一彰, 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子: HBs 抗原 subtype 別にみた HBs 抗原陰性化率. 肝臓 30 (12): 1753, 1989
- 32) 茶山一彰, 松本豊海, 森永 傳, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 池田健次, 小林万利子, 熊田博光: Southern blot 法による血中 B 型肝炎ウイルス DNA の新しい存在様式. 肝臓 30 (10): 1551, 1989

1990年

- 33) 熊田博光, 荒瀬康司, 茶山一彰, 斎藤 聡, 池田健次, 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子, 海上雅光: インターフェロン療法における HCV 抗体の力価の有用性について. 肝臓 31 (8): 902-905, 1990
- 34) 斎藤 聡, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 荒瀬康司, 海上雅光: トランスアミナーゼ正常, e 抗原陽性の HBV キャリアーの検討 (特に DNA-ポリメラーゼとの関係について). 肝臓 31 (8): 881-885, 1990
- 35) 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子, 茶山一彰, 熊田博光: Digoxigenin 標識 HBV・DNA probe による HBV・DNA の測定-使用する membrane の検討-. 衛生検査 39 (9): 1409-1413, 1990
- 36) 荒瀬康司, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 斎藤 聡: e 抗体持続陽性にも拘らず黄疸を伴う急性増悪をきたした症例の検討. 消化器科 13 (1): 117-122, 1990
- 37) 荒瀬康司, 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 斎藤 聡, 海上雅光, 松本豊海, 小林万利子: Transaminase 値異常を示す e 抗体陽性 B 型慢性肝疾患に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討. 肝臓 31 (5): 504-509, 1990

1991年

- 38) 瀬戸幸子, 熊田博光, 柴田洋一, 藤田和子, 松橋 直: B型肝炎ウイルスのアルブミンレセプターの新しい検出法のくふう. 臨床検査 35 (11): 1225-1228, 1991
- 39) 白木和夫, 松本脩三, 今野多助, 熊田博光, 藤沢知雄, 森島恒雄, 杉山幸八郎, 寺澤総介, 澤田 淳, 能瀬 幸, 小池通夫, 木村昭彦: 小児の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン- α (BALL-1) の臨床効果について. 胆肝脾 22 (4): 669-981, 1991
- 40) 茶山一彰, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光, 酒井洋子, 小林万利子, 松本豊海: B 型肝炎ウイルス, C 型肝炎ウイルス合併感染症例におけるウイルスマーカーと臨床的特徴の検討. 日本消化器病学会雑誌 88 (9): 2113-2118, 1991
- 41) 荒瀬康司, 熊田博光, 茶山一彰, 坪田昭人, 池田健次, 斎藤 聡, 酒井洋子, 松本豊海, 小林万利子, 海上雅光: ステロイド離脱療法後の e 抗原陰性化例における PCR 法による HBV・DNA の検討. 肝臓 32 (8):

757-761, 1991

1992 年

- 42) Arase Y, Kumada H, Chayama K, Tsubota A, Ikeda K, Saitoh S, Sakai Y, Matsumoto T, Kobayashi M : Alanine aminotransferase and HCV-RNA responses following interferon therapy of HCV-RNA positive chronic hepatitis. *Gastroentol Jpn* 27 (5) : 646-651, 1992

1993 年

- 43) 小林万利子, 熊田博光, 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 斎藤 聡, 鯉田 勲, 池田健次, 橋本みちえ, 岩崎里美, 神田真澄, 小山志真, 中野明美 : HCV-genotype 別にみた HCV-sDNA Probe 法の検討. *肝臓* 34 (11) : 926-927, 1993

1994 年

- 44) Kinoshita M, Seno T, Fukui T, Shin S, Tsubota A, Kumada H : A detection method for point mutation in the precore region of human hepatitis B virus (HBV)-DNA using mutation-site-specific assay. *Clin Chim Acta* 228 : 83-90, 1994

1995 年

- 45) Suzuki F, Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Saitoh S, Arase Y, Murashima N, Ikeda K, Kumada H : Novel hepatitis B variants in sibling carriers positive for antibody to Hepatitis B Surface Antigen. *Int Hepatol Commun* 4 : 121-125, 1995
- 46) 鈴木文孝, 茶山一彰, 小林正宏, 坪田昭人, 鯉田 勲, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 村島直哉, 池田健次, 熊田博光 : 成人期の初感染後 HBV carrier 状態となり, その後インターフェロン療法により HBs 抗原の消失した 2 例. *肝臓* 36 (6) : 7-12, 1995

1996 年

- 47) Arase Y, Chayama K, Tsubota A, Murashima N, Suzuki Y, Koida I, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi M, Suzuki H : A randomized, double-blind, controlled trial of natural interferon- β therapy for e-antigen-negative chronic hepatitis B patients with abnormal transaminase levels. *J Gastroenterol* 31 (4) : 559-564, 1996
- 48) 小林万利子, 熊田博光, 坪田昭人, 茶山一彰, 荒瀬康司, 斎藤 聡, 鈴木義之, 小林正宏, 村島直哉, 鯉田 勲, 池田健次, 高木公子, 小池弘美, 溝下香織, 松田真理恵, 宮野友紀子, 橋本みちえ : B型慢性肝疾患の MSSA 法における pre-core mutant の検討. *肝臓* 37 (8) : 463-464, 1996

1997 年

- 49) Katsuragi K, Kitagishi K, Mizuguchi T, Nagashima T, Kinoshita M, Kumada H : Method for detection of epsilon-secondary structure in the precore region of human hepatitis B virus DNA using a fluorescence-based polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism technique with capillary

electrophoresis. J Chrom A 781 : 307-314, 1997

- 50) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 林 直諒, 小俣政男, 熊田博光, 飯野四郎, 沖田 極, 佐田通夫, 小川暢也 : B型慢性肝炎に対する GG714 (Lamivudine) 至適用量および臨床的有用性の検討. 肝胆膵 35 (4) : 529-547, 1997
- 51) 小林万利子, 熊田博光, 荒瀬康司, 茶山一彰, 小林正宏, 鈴木義之, 鯉田 勲, 斎藤 聡, 村島直哉, 池田健次, 高木公子, 小池弘美, 溝下香織, 松田真理恵, 宮野友紀子, 橋本みちえ : HCV genotype 別にみた HCV bDNA-probe 法における第一世代と第二世代の検討. 肝臓 38 (2) : 54, 1997

1998 年

- 52) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Koida I, Tsubota A, Kobayashi M, Arase Y, Chayama K, Murashima N, Kumada H : Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by hepatitis B virus……A pilot study. Cancer 82 (5) : 827-835, 1998
- 53) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, Koida I, Arase Y, Chayama K, Murashima N, Kumada H : Relationship of hepatocellular carcinogenesis with precore mutant virus and serum hepatitis B virus DNA concentration A longitudinal analysis of patients with cirrhosis. Hepatol Res 10 : 142-155, 1998
- 54) Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Fukuda M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Murashima N, Ikeda K, Kumada H : During Long-Term Lamivudine Therapy and Re-takeover by Wild type After Cessation of Therapy. Hepatology 27 (6) : 1711-1716, 1998
- 55) Tsubota A, Kumada H, Takagi K, Chayama K, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Murashima N, Ikeda K : Deletions in the Hepatitis B Virus Core Gene May Influence the Clinical Outcome in Hepatitis B e Antigen Positive Asymptomatic Carriers. J Med Virol 56 : 287-293, 1998
- 56) 池田健次, 斎藤 聡, 鈴木義之, 小林正宏, 小林 瑞, 鯉田 勲, 坪田昭人, 荒瀬康司, 茶山一彰, 村島直哉, 熊田博光 : C型肝硬変からの肝癌発癌とインターフェロンの影響について. 医学と薬学 39 (2) : 297-303, 1998
- 57) 池田健次, 斎藤 聡, 鈴木義之, 坪田昭人, 荒瀬康司, 小林正宏, 小林 瑞, 鯉田 勲, 茶山一彰, 村島直哉, 熊田博光 : 慢性肝炎における肝線維化進行度と経時的にみた血清ヒアルロン酸濃度変化との関連性. 医学と薬学 39 (4) : 817-821, 1998
- 58) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 林 直諒, 小俣政男, 熊田博光, 飯野四郎, 沖田 極, 佐田通夫, 小川暢也 : B型慢性肝炎に対する GG714 (Lamivudine) のプラセボ錠を対照とした二重盲検比較試験. 肝胆膵 36 (3) : 447-464, 1998
- 59) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 林 直諒, 小俣政男, 熊田博光, 飯野四郎, 沖田 極, 佐田通夫, 小川暢也, 小池盛夫 : B型慢性肝炎に対する GG714 (Lamivudine) の長期投与試験. 肝胆膵 36 (4) : 597-611, 1998
- 60) 能勢裕久, 荒瀬康司, 鯉田 勲, 小林 瑞, 小林正宏, 坪田昭人, 鈴木義之, 中村郁夫, 斎藤 聡, 茶山一彰, 池田健次, 熊田博光 : 同性愛で, HBV, HGV の合併感染を認めた急性肝炎の 1 例 (第 3 回臨床肝臓カンファレンス記録). 医学と薬学 40 (4) : 651-656, 1998
- 61) 染谷真志, 荒瀬康司, 鈴木義之, 小林 瑞, 小林正宏, 坪田昭人, 斎藤 聡, 村島直哉, 茶山一彰, 池田健次, 熊田博光 : B型慢性肝炎に対し Lamivudine 投与にて腹腔鏡像および肝組織像の改善を認めた 3 症例の検討. 肝臓 39 (12) : 908-913, 1998

1999 年

- 62) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M,

Kobayashi M, Kobayashi M, Kumada H : Time Course of Histological Changes in Patients With a Sustained Biochemical and Virological Response to Corticosteroid Withdrawal Therapy for Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 94 (11) : 3304-3309, 1999

- 63) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Arase Y, Saitoh S, Tsubota A, Kobayashi M, Koike M, Ogawa N, Tanikawa K : Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 30 : 743-748, 1999
- 64) 池田健次, 斎藤 聡, 小林正宏, 鈴木義之, 坪田昭人, 鈴木文孝, 荒瀬康司, 村島直哉, 茶山一彰, 熊田博光 : HBV 陽性肝硬変からの肝癌発症に及ぼす HBV-DNA 量の意義—核酸増幅法, ハイブリダイゼーション法 (TMA-HPA 法) を使用した経時的高感度 HBV-DNA 測定. *医学と薬学* 42 (3) : 439-445, 1999
- 65) 能勢裕久, 池田健次, 小林正宏, 斎藤 聡, 坪田昭人, 鈴木義之, 荒瀬康司, 村島直哉, 茶山一彰, 熊田博光 : IFN, SNMC 治療後に HBs 抗原 (R-PHA 法) が陰性化し, 結節の消失した nodular regenerative hyperplasia の 1 例. *Liver Cancer* 5 (2) : 115-121, 1999

2000 年

- 66) Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Murashima N, Ikeda K, Hagiwara M, Hashimoto R, Nakagawa M, Matsuda M, Kumada H : Progressive and sufficient decrease of hepatitis B core antibody can predict a disappearance of hepatitis B virus DNA in Japanese patients with hepatitis B surface antigen clearance. *J Gastroenterol* 35 : 753-757, 2000
- 67) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 林 直諒, 小俣政男, 熊田博光, 飯野四郎, 沖田 極, 佐田通夫, 小川暢也 : 本邦における B 型慢性肝炎に対する GG714(Lamivudine) の臨床試験—国内 3 試験の総括—. *肝胆膵* 40 (1) : 171-190, 2000
- 68) 茶山一彰, 鈴木義之, 坪田昭人, 芥田憲夫, 梁谷貴志, 小林正宏, 鈴木文孝, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光 : ラミブジン長期投与中に見られる再増悪の頭打ち現象. *肝臓* 41 (9) : 678-678, 2000

2001 年

- 69) Someya T, Suzuki Y, Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Tsubota A, Saitoh S, Chayama K, Murashima N, Ikeda K, Kumada H : Interferon Therapy for Flare-up of hepatitis B virus interferon after emergence of Lamivudine-induced YMDD motif mutant. *J Gastroenterol* 36 : 133-136, 2001
- 70) Tsubota A, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Chayama K, Murashima N, Ikeda K, Kumada H : Lamivudine Therapy for Spontaneously Occurring Severe Acute Exacerbation in Chronic Hepatitis B Virus Infection : A Preliminary Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 96 (2) : 557-562, 2001

2002 年

- 71) Kobayashi M, Arase Y, Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Matsuda M, Sato J, Kumada H : Clinical Characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 37 : 35-39, 2002
- 72) Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Long-Term Clinical Remission Induced by Corticosteroid Withdrawal Therapy (CSWT) in Patients with chronic hepatitis B Infection. *Dig Dis Sci* 47 : 405-414, 2002
- 73) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Tsubota A, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Mutation of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine

therapy. *J Hepatol* 37 : 824-830, 2002

- 74) Kobayashi M, Arase Y, Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H : Viral Genotypes and Response to Interferon in Patients With Acute Prolonged Hepatitis B Virus Infection of Adulthood in Japan. *J Med Virol* 68 : 522-528, 2002
- 75) Suzuki F, Tsubota A, Akuta N, Suzuki Y, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H : Interferon for treatment of breakthrough infection with hepatitis B virus mutants developing during long-term lamivudine therapy. *J Gastroenterol* 37 : 922-927, 2002
- 76) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Hashimoto R, Kumada H : Clinical Characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 37 : 35-39, 2002

2003 年

- 77) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Takagi K, Kumada H : HBe antigen loss during lamivudine therapy is not caused by mutation in precore and core promoter genes in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 70 : 355-360, 2003
- 78) Akuta N, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Histological Improvements after a Three-Year Lamivudine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B in Whom YMDD Mutants Did Not or Did Develop. *J Hepatol* 38 : 91-97, 2003
- 79) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 38 : 315-321, 2003
- 80) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, Akuta N, Kumada H : Consistently Low Hepatitis B Virus DNA Saves Patients from Hepatocellular Carcinogenesis in HBV-Related Cirrhosis. *Intervirology* 46 : 96-104, 2003
- 81) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Sezaki H, Satoh J, Takagi K, Kumada H : Efficacy of Lamivudine Therapy and Factors Associated with Emergence of Resistance Chronic Hepatitis B Virus Infection in Japan. *Intervirology* 46 : 182-189, 2003
- 82) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Satoh J, Kumada H : Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol* 38 : 656-662, 2003
- 83) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Satoh J, Takagi K, Miyakawa Y, Kumada H : Precore Wild-Type Hepatitis B Virus with G1896 in the Resolution of Persistent Hepatitis B Virus Infection *Intervirology* 46 : 157-163, 2003

2004 年

- 84) Sugauchi F, Kumada H, Sakugawa H, Komatsu M, Niitsuma H, Watanabe H, Akahane Y, Kato T, Tanaka Y, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M : Two Subtypes of Genotype B (Ba and Bj) of Hepatitis B Virus in Japan. *Clin Infect Dis* 38 : 1222-1228, 2004
- 85) Sugauchi F, Kumada H, Acharya S, Shrestha S, Gamutan M, Khan M, Gish R, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M : Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B Virus genotype A. *J Gen Virol* 85 : 811-820, 2004

- 86) Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Takagi K, Sato J, Kumada H : Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection. *J Gastroenterol* 39 : 550-556, 2004
- 87) Matsuda M, Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Satoh J, Kobayashi M, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H : YMDD mutants in patients with chronic hepatitis B before treatment are not selected by Lamivudine. *J Med Virol* 74 : 361-366, 2004
- 88) Suzuki F, Arase Y, Akuta N, Tsubota A, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Kumada H : Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol* 39 : 969-974, 2004
- 89) Ooga H, Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Kumada H : Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 39 : 1078-1084, 2004
- 90) Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Sezaki H, Akuta N, Tsubota A, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Adfovir Diipivpxil for Treatment of Breakthrough hepatitis Caused Lamivudine-Resistant Mutants of Hepatitis B Virus. *Intervirolgy* 47 : 362-369, 2004

2005 年

- 91) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H : Influence of the hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *J Antimicrob chemother* 55 : 139-142, 2005
- 92) Iino S, Toyota J, Kumada H, Kiyosawa K, Kakumu S, Sata M, Suzuki H, Martins EB : The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B ; results from a randomized clinical trial. *J Viral Hepat* 12 : 300-306, 2005
- 93) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B : An 8-year follow-up study. *J Med Virol* 75 : 491-498, 2005
- 94) Suzuki Y, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H : Persistence of acute interferon with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 76 : 33-39, 2005
- 95) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan : comparison with breakthrough hepatitis during long-term treatment. *Intervirolgy* 48 : 174-182, 2005
- 96) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H : Virological differences between the patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 570-576, 2005
- 97) Orito E, Sugauchi F, Tanaka Y, Ichida T, Sata M, Tanaka E, Okanoue T, Sakugawa H, Watanabe H, Miyakawa H, Nishiguchi S, Kumada H, Ueda R, Mizokami M : Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan. *Intervirolgy* 48 (4) : 239-245, 2005
- 98) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Okita K, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K : the Inuyama Hepatitis Study Group : Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 32 : 173-184, 2005

- 99) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, Arase Y, Kumada H : Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early predication of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 95-102, 2005
- 100) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, Arase Y, Kumada H : Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology* 48 : 29-38, 2005

2006 年

- 101) Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Watahiki S, Kumada H : Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant hepatitis B virus mutants. *J Med Virol* 78 : 341-352, 2006
- 102) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H : Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 119 : 71.e9-71.e16, 2006
- 103) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H : Virological outcomes of patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotype B and C. *J Med Virol* 78 : 60-67, 2006
- 104) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H : Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Med Virol* 78 : 1276-1283, 2006
- 105) Sezaki H, Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H : Long-term follow-up of HBeAg-positive young adult Japanese patients treated with corticosteroid withdrawal therapy for chronic hepatitis B. *Intervirology* 49 : 339-345, 2006
- 106) Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Suzuki F, Kumada H, Chayama K : Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 3867-3874, 2006
- 107) Tadokoro K, Kobayashi M, Yamaguchi T, Suzuki F, Miyauchi S, Egashira T, Kumada H : Classification of hepatitis B virus genotypes by the PCR-invader method with genotype-specific probes. *J Virol Methods* 138 : 30-39, 2006
- 108) Ikeda K, Kobayashi M, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Someya T, Saitoh S, Arase Y, Kumada H : Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am J Med* 119 : 977-985, 2006

2007 年

- 109) 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* 50 : 161-165, 2007
- 110) 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 Lamivudine-resistant hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine. *J Gastroenterol* 42 : 368-374, 2007

- 111) 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. *J Gastroenterol* 42 : 395-401, 2007
- 112) 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. *J Clin Virol* 39 : 149-152, 2007
- 113) 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. *Hepatol Res* 37 : 661-666, 2007
- 114) 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. *J Med Virol* 79 : 1472-1477, 2007
- 115) 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. *J Med Virol* 79 : 1811-1817, 2007
- 116) 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. *Hepatol Res* 38 : 132-140, 2007

2008 年

- 117) 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. *Hepatol Res* 38 : 132-140, 2008
- 118) 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. *J Gastroenterol Hepatol* 29 (9) : 1-7, 2008
- 119) 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. *J Hepatol* 48 : 923-931, 2008
- 120) 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. *J Med Virol* 80 : 1880-1884, 2008

2009 年

- 121) 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. *J Viral Hepat* 16 : 437-443, 2009
- 122) Suzuki F, Kobayashi M, Kumada H, Miyakoshi H : Correlation Between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA Chronic Hepatitis B Patients. *J Med Virol* 81 : 27-33, 2009
- 123) Kobayashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sata