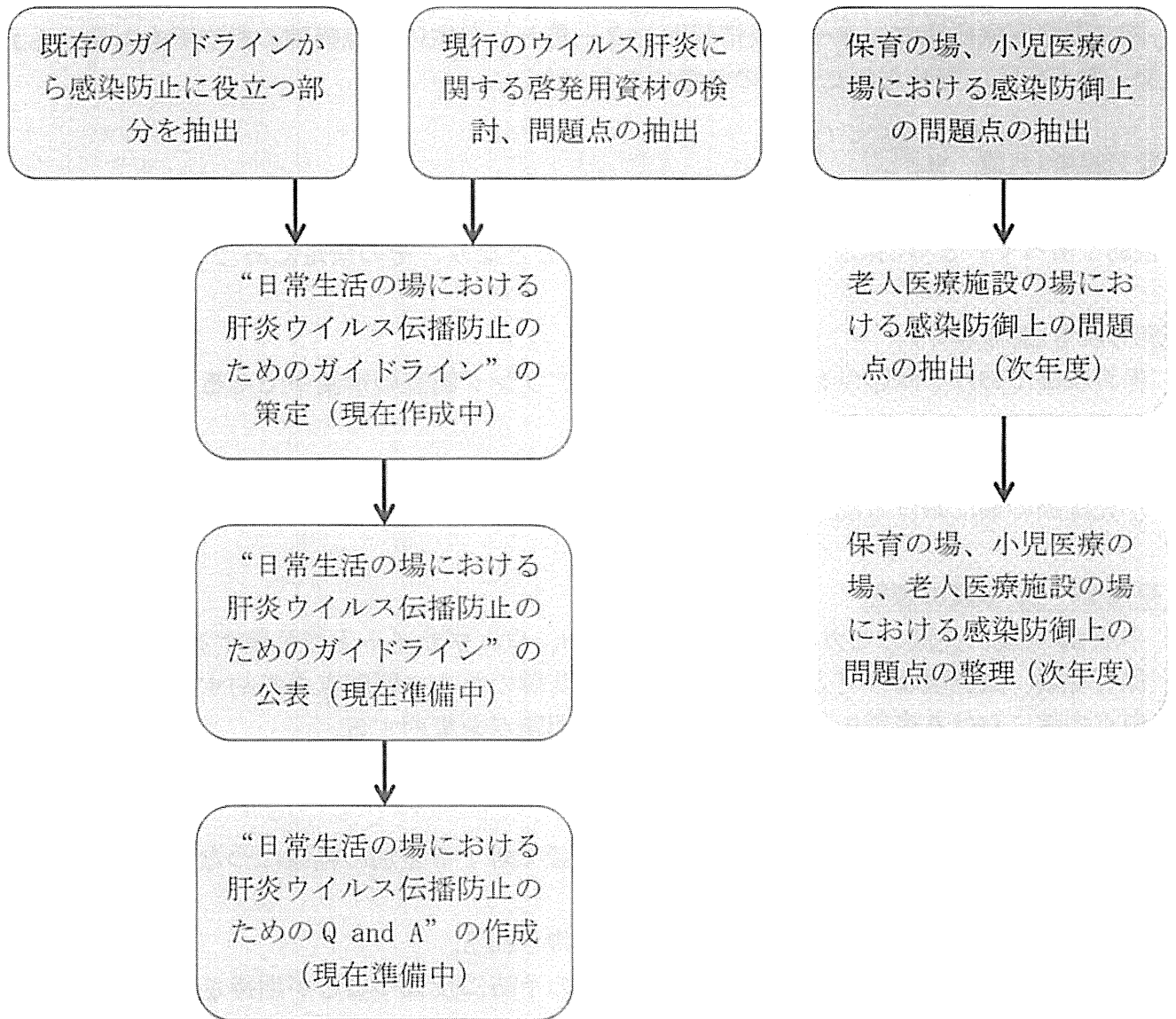


Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

平成2年7月～平成10年3月 東京大学医学部(第一内科)

平成10年3月～平成13年8月 聖マリアンナ医科大学(内科)

平成13年9月～平成14年2月 米国ジョージタウン大学(微生物学講座)

平成14年3月～平成16年10月 聖マリアンナ医科大学(内科)

平成16年11月～ 東京大学医学部(病院感染制御部→生体防御感染症学)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東京大学 小池和彦(消化器病学教授) 森屋恭爾(感染制御学教授)

聖マリアンナ医科大学 飯野四郎(消化器・肝臓内科教授)

ジョージタウン大学 Paul Cote(微生物学講座教授)

・主な研究課題

ウイルス遺伝子の多様性と病態との関連

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、太字・斜体文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010;40:1155-1167.
2. Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Okamoto M, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Nagase Y, Suzuki Y, Matsunaga K, Ishii T, Matsumoto N, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Effect of nucleoside analog-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2010;40:461-9
3. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labour and

- Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010;40:8-13.
4. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010;40:1-7.
 5. Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 2009;50:378-86.
 6. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008;38:27-36.
 7. Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res.* 2008;38:252-8.
 8. Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, Yotsuyanagi H, Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res* 37:661-6, 2007.
 9. Enomoto S, Tamai H, Oka M, Shingaki N, Shiraki T, Takeuchi M, Deguchi H, Magari H, Inoue I, Iguchi M, Yanaoka K, Ariei K, Fujishiro M, Yahagi N, Yotsuyanagi H, Ichinose M. Potent induction therapy with interferon and ribavirin combination therapy does not achieve a higher sustained virological response rate in chronic hepatitis C with genotype 1b and high hepatitis C virus RNA level. *Hepatol Res* 37:692-700, 2007.
 10. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* 37:731-9, 2007.
 11. Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. *World J Gastroenterol* 13:964-969, 2007.

平成 23 年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」 『成果概要』

研究課題：病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に
対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究

課題番号：H23-実用化(肝炎)-指定-002

予定期間：H23 年度から H25 年度まで

研究代表者：八 橋 弘

所属研究機関：独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター

所属部局：臨床研究センター

職名：治療研究部長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 59,800,000 円

I. 研究の意義

- (1) B 型、C 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者に対しては、患者の病態の状況等を考慮して、QOL の向上を総合的に考慮した治療を受けることが重要であるため、アドバイスする者は上記の観点からのアドバイスが求められているが、相談員が実施すべき内容について標準的なものはなく、アドバイスの質は各相談員の資質に依るところが大きく各医療機関において異なる傾向があり、患者の側からは効果的なアドバイスを受けられない場合がある。一方で病院についても各相談員の資質の向上のための研修を、手探りで実施せざるを得ず、人材の育成に関して負担が大きいのが現状である。
- (2) 本研究においては、B 型、C 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者の実態を把握し、さらに、これらの患者の所得等の水準の実態把握を行い病態別の患者に行うべき医療内容等を考慮し、各患者固有のニーズにできるだけ即した形で適切にアドバイスできる相談員等育成のための研修プログラムを作成する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究においては、B 型、C 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者の実態を把握し、さらに、これらの患者の所得等の水準の実態把握を行い病態別の患者に行うべき医療内容等を考慮し、各患者固有のニーズにできるだけ即した形で適切にアドバイスできる相談員等育成のための研修プログラムを作成する。
- (2) 病態別の患者のニーズを適切にアドバイスする相談員の育成を一定以上のレベルで行うことが期待され、患者の QOL の向上に役立たせることができる。また、肝炎患者の病態の進展にともない医療費の患者負担は増加するも高齢化によって収入面の減少が予想されるが、本調査をおこなうことで医療経済面での肝炎患者のもつ問題点を明らかにすることができる。
- (3) 肝疾患患者の実態を明らかにする臨床研究テーマとして、1) HBs 抗原消失例の調査、2) ペグインターフェロン/リバビリン治療後の肝発がんの調査をおこなう。

Ⅲ. 1 年間の研究成果

・研究代表者（八橋 弘）

- (1) B 型、C 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者群およびその患者群の比較対象とする脂肪肝患者を対象に実施する患者アンケート調査内容の作成、検討をおこなった。肝疾患患者団体が過去に実施した患者アンケート内容、国民生活基礎調査など過去に国が実施したアンケート内容を参考にして、A4 用紙 19 枚、78 項目の質問事項を抽出した。一般市民および肝疾患患者数名によるアンケート内容の妥当性の検討をおこなうとともに、アンケート調査専門家によるアドバイスを受け、より適正な質問内容への変更をおこなった。
- (2) テキストマイニングとは、定型化されていない文章の集まりを自然言語解析の手法を使って単語やフレーズに分割し、それらの出現頻度や相関関係を分析して有用な情報を抽出する手法やシステムであるが、患者自由記載文の解析にテキストマイニングを用いるための検討をおこなった。
- (3) 患者アンケート調査実施に向けて長崎医療センターでの倫理委員会に申請をおこない 2011 年 12 月 12 日にその承認を得た。
- (4) HBs 抗原消失例の検討：B 型慢性肝疾患自然経過例 403 例を平均 15 年間観察をおこない、うち 47 例において HBs 抗原の消失の確認をおこなった。HBs 抗原年率消失率 ($47/403/15 \text{ 年} = 0.78\% / \text{年}$) HBs 抗原消失平均年齢 56 歳 (35–68 歳)、HBs 抗原量 1000 IU/ml では 11 年、100 IU/ml では 5 年で HBs 抗原が消失した。

研究分担者（石橋大海、小林正和、平田啓一、中牟田誠、三田英治、矢倉道泰、高野弘嗣、脇岡泰三、室 豊吉、小松達司、正木尚彦、太田 肇、佐藤丈顕、米田俊貴、島田昌明、杉 和洋、石田仁也）らはペグインターフェロン/リバビリン治療導入症例 1569 例の治療後の経過の観察をおこない、SVR 686 例中 16 例 (2.3%)、Non-SVR 825 例中 103 例 (12.5%) の肝発がんの発生を確認した。現在、その要因を解析中である。研究分担者(中尾一彦は、肝炎の基礎研究、矢野博久は肝がんの基礎研究を実施した。

Ⅳ. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 患者アンケート調査を国立病院機構 31 施設で実施をおこない、1 万人から 2 万人規模で集計、解析をおこなう。
- (2) 集積されたデータに関しては、順次、因子分析、相関分析等に関する統計解析に加えて Dm 解析を平行しておこなうとともに、患者自由記載内容に関しては、テキストマイニング解析をおこなう。
- (3) 患者が求めている情報の抽出をおこない、その中から相談員育成プログラムの原案を作成する。
- (4) 研究班員内で相談員育成プログラム作成プロジェクトチームを編成する。プロジェクトチームは、上記原案をもとに、各医療機関の意見を踏まえた上で、プログラム案を作成する。
- (5) 研修プログラム案作成以外に、上記の調査、解析、分析をおこなうことで、下記の 3 点についても成果が得られる。①病態ごとに求められている肝炎医療に関する実態調査報告書、②病態の進展と肝炎患者の所得の水準等の推移に関する調査報告書、③病態に加えて経済的要因も踏まえたアドバイス作成のための研修ガイドライン。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 国の肝炎対策の推進に関する基本的な指針に記載されている内容として、①肝炎ウイルス検査の受検前および結果通知等において、受検者各自が病態、治療及び予防について正しく認識できるように、これらの情報をとりまとめる。②拠点病院等の医療従事者を対象として実施される研修を効果的に進めるため、研修計画を策定する。③肝硬変及び肝がんを含む肝疾患に係る肝炎医療の水準の向上を図るため、医療従事者への研修等人材育成を推進する。ということが明記されている。本研究を遂行することで得られる成果は、これらの厚生労働行政の課題に対応したものを目指している。
- (2) 本研究を遂行することで 1) 病態ごとに求められている肝炎医療に関する実態調査報告書、2) 病態の進展と肝炎患者の所得の水準等の推移に関する調査報告書、3) 病態に加えて経済的要因も踏まえたアドバイス作成のための研修ガイドラインの作成、などの成果物が得られる。
- (3) 2011年8月29日に開催された厚生労働省第6回肝炎対策推進協議会で、本研究班の意義、成果への期待について言及された。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者(八橋弘)

- (1) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut. 2011 Nov 7. (in press)
- (2) Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. Hepatol Res. 2011 Dec;41(12):1216-1222.
- (3) Yatsushashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. Hepatol Res. 2011 Nov;41(11):1027-1035.

・研究分担者(中尾一彦)

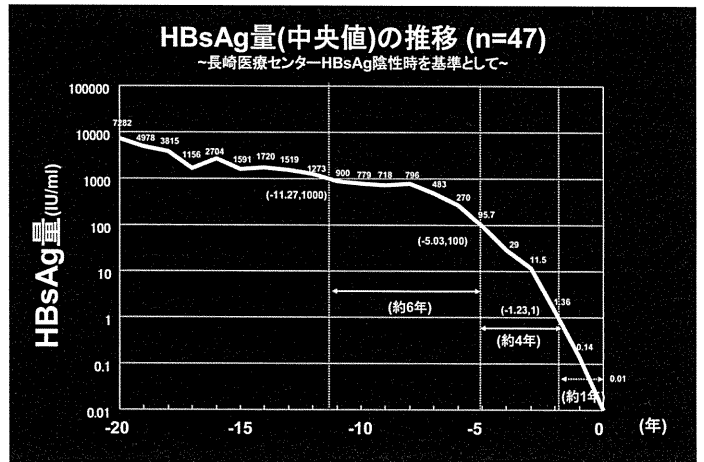
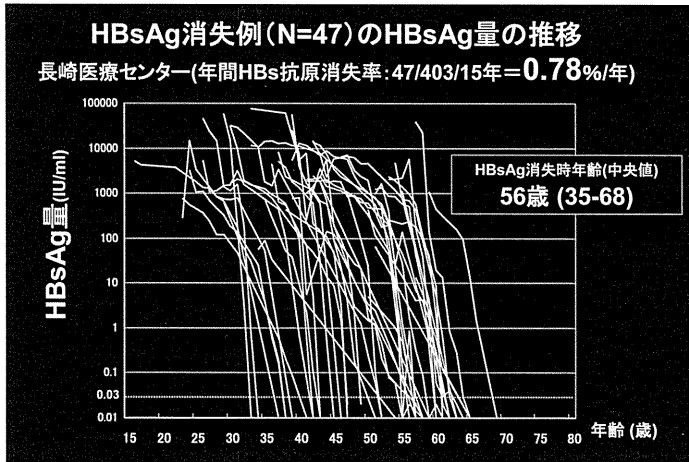
- (1) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K: Predictive value of the fibrosis scores in patients with chronic hepatitis C associated with liver fibrosis and metabolic syndrome. Intern Med 50 (11): 1137-1141, 2011
- (2) Takeshita S, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki T, Otani M, Muraoka T, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Ikeda M, Kato N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K: Geranylgeranylacetone has anti-hepatitis C virus activity via activation of mTOR in human hepatoma cells. J Gastroenterol. (in press)

・研究分担者(矢野博久)

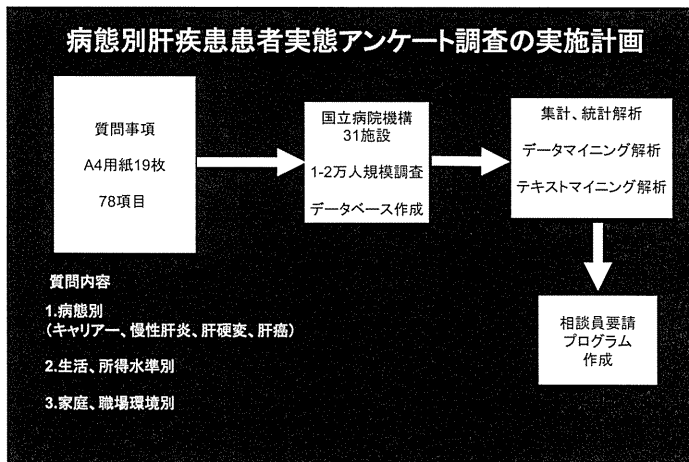
- (1) Akiba J, Murakami Y, Noda M, Watari K, Ogasawara S, Yoshida T, Kawahara A, Sanada S, Yasumoto M, Yamaguchi R, Kage M, Kuwano M, Ono M, Yano H. N-myc downstream regulated gene1/Cap43 overexpression suppresses tumor growth by hepatic cancer cells through cell cycle arrest at the G0/G1 phase, Cancer Lett 2011, 310:25-34
- (2) Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma, Oncol Rep 2011, 25:1211-1216

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

HBs 抗原消失例の検討



患者アンケート調査



患者の悩み (仮説)

若くて職業を持っておられる患者の悩みとは、ある程度収入はあるものの、治療と仕事、家庭生活との両立の問題、治療に専念できる時間が確保できないこと、社会からの偏見、結婚、恋愛に関する悩みが多い。

60歳以上の年金暮らしの患者の悩みとは、時間はあるものの年金、貯金を崩しながら治療費をなんとか確保されていること、また高齢化し、病状が進行していること、核家族化の影響で身近に介護者がいないこと、通院への交通手段の確保などの悩みが多い。

患者の年齢層(C型は高齢者、B型は若年者)、病期の進行度(慢性肝炎、肝硬変、肝癌)、収入の状況によって、患者が抱えている悩みは異なることから、個々の患者ごとに、これらの患者の背景因子を十分、考慮した上で医療従事者として対処しなければならない。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

研究歴

1988年以後、現在まで国立病院長崎医療センターに勤務

1992年学位修得（長崎大学）

1997年国立病院長崎医療センター臨床研究部ウイルス研究室室長

2000年国立病院長崎医療センター臨床研究部長

2002年国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター治療研究部長

2002年、厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進 研究事業）においてデータマイニングを用いての肝疾患患者の生命予後の解析結果について分担研究者として報告。疾患予後モデルの作成方法で特許登録（特許番号：第2005-7020055）

2002-2004年、厚生科学研究費補助金（肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班）の主任研究者

2005-2007年、厚生科学研究費補助金（肝硬変に対する治療に関する研究班）の主任研究者。

2008年、厚生労働科学研究費補助金（フィブリノゲン製剤等の納入先医療機関における製剤の使用実態及び当該製剤を使用された患者における肝炎ウイルス感染等の実態）研究班の分担研究者。

2010-11年、厚生労働科学研究費補助金（抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討）研究班の主任研究者

2011年、厚生労働科学研究費補助金（病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究）研究班の研究代表者

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

矢野右人（長崎医療センター名誉院長）

佐田通夫（久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門 教授）

田中榮司（信州大学医学部 内科学第二講座 教授）

西口修平（兵庫医科大学医学部 内科学 肝・胆・膵科 教授）

溝上雅史（国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター長）

正木尚彦（国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター長）

兼松隆之（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授）

矢野博久（久留米大学医学部 病理学 教授）

山口照英（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長）

中尾一彦（長崎大学消化器内科、教授）

・主な研究課題

1. ウイルス肝炎（C型B型）の病態と治療法に関する研究、
2. 急性ウイルス肝炎の分子疫学的研究、
3. 肝発癌抑止に関する研究

・これまでの研究実績

英文論文:125編

- (1) Fujino T, Nakamuta M, Aoyagi Y, Kohjima M, Satoh T, Fukuda M, Ishibashi H, Yatsushashi H, Enjoji M. Early dynamics of viremia in patients with genotype 1b chronic hepatitis C: Peg-IFNalpha2a shows earlier viral decline than peg-IFNalpha2b in combination therapy with ribavirin. *Med Sci Monit.* 2011 Dec 1;17(12):CR687-691.
- (2) Fukuda S, Komori A, Itoh M, Mihara Y, Hashimoto S, Bae SK, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Ishibashi H. Histological Remission during Corticosteroid Therapy of Overlapping Nonalcoholic Steatohepatitis and Autoimmune Hepatitis: Case Report and Literature Review. *Case Rep Gastroenterol.* 2011 Sep;5(3):553-557.
- (3) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2011 Nov 22. (in press)
- (4) *Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut.* 2011 Nov 7. (in press)*
- (5) *Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miura S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res.* 2011 Dec;41(12):1216-1222.*
- (6) *Yatsushashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. *Hepatol Res.* 2011 Nov;41(11):1027-1035.*
- (7) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- (8) Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamine T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Horie H, Migita K, Yatsushashi H, Nakamuta M, Fukushima N, Saoshiro T, Hayashi S, Kouno H, Ota H, Muro T, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Masaki N, Komatsu T, Yagura M, Sugi K, Koga M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H; The PBC Study Group in NHOSLJ. Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2011 Oct;46(10):1203-1212.
- (9) Izumi Y, Komori A, Yasunaga Y, Hashimoto S, Miyashita T, Abiru S, Yatsushashi H, Ishibashi

H, Migita K. Rheumatoid arthritis following a treatment with IFN- α /ribavirin against HCV infection. Intern Med. 2011;50(9):1065-8.

(10) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2011 Jun;41(6):564-571.

(11) Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Taura N, Ichikawa T, Ishibashi H, Nakao K. Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Aug;26(8):1326-32.

(12) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsushashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- α /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B. J Clin Microbiol. 2011 May;49(5):1853-60.

(13) Taura N, Fukushima N, Yatsushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. Med Sci Monit. 2011 Feb 1;17(2):PH7-11.

(14) Nishiura T, Watanabe H, Yano K, Ito M, Abiru S, Fujimoto T, Komori A, Yatsushashi H, Matsuoka Y, Ishibashi H. Integrated fibrosis scoring by ultrasonography predicts the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Med Ultrasonics 38:13-19, 2011

(15) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Yatsushashi H, Ishibashi H, Nakao K. Prevalence of type2 diabetes mellitus in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. Experimental and Therapeutic Medicine 2: 81-4, 2011

(16) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):92-100.

(17) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsushashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. J

Gastroenterol. 2011 Jan;46 Suppl 1:56-62.

(18) Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A, Shirakawa Y, Hashiguchi H, Aiba Y, Taketomi A, Shirabe K, Nakamuta M, Hayashi S, Saoshiro T, Komori A, Yatsuhashi H, Kondo S, Omagari K, Maehara Y, Ishibashi H, Tsukamoto K; PBC Study Group in NHOSLJ. A polymorphism in the integrin αV subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Gastroenterol. 2011 May;46(5):676-86.

(19) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, 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. 2011 Mar;46(3):401-9.

(20) Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, ToMita E, Kumada H, Yamada G, Yatsuhashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. Hepatol Int. 2010 Jul 8;4(3):594-600.

(21) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2010 Nov;40(11):1063-1071.

(22) Ginya H, Asahina J, Nakao R, Tamada Y, Takahashi M, Yohda M, Yatsuhashi H. Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand. J Biosci Bioeng. 2010 Jan;109(1):94-100.

(23) Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, Komori A, Abiru S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H; Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. Intervirology. 2010;53(1):70-5.

(24) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Shimoda S, Ishibashi H and PBC Study Group in NHOSLJ. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. Hepatol Res. 2010 May;40(5):494-504.

(25) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Shimoda S, Ishibashi H, Nakamura M. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC. Clin Immunol. 2010;134:217-25.

(26) Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsuhashi H, Kanematsu T, Eguchi K. The significance of enzyme immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation. Intern Med. 2009;48(18):1577-83.

(27) Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka

S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge of *Vibrio vulnificus* infection among Japanese patients with liver diseases: a prospective multicenter study. *Med Sci Monit.* 2009 Oct;15(10):PH115-120.

(28) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 2009 Jul;39(7):648-56.

(29) Torigoshi T, Motokawa S, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Aiba Y, Uemura T, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K, Shindo H, Migita K. Potentiation of glucocorticoid receptor (GR)-mediated signaling by the immunosuppressant tacrolimus in rheumatoid synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2):246-52.

(30) Migita K, Sawakami-Kobayashi K, Maeda Y, Nakao K, Kondoh S, Sugiura M, Kawasumi R, Segawa O, Tajima H, Machida M, Nakamura M, Yano K, Abiru S, Kawasaki E, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Interleukin-18 promoter polymorphisms and the disease progression of Hepatitis B virus-related liver disease. *Transl Res.* 2009 Feb;153(2):91-6.

(31) Taura N, Yatsushashi H, Nakao K, Ichikawa T, Ishibashi H. Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan. *Oncol Rep.* 2009 Jan;21(1):223-7.

研究課題：慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および都市形態別で求められる医療を考慮したクリティカルパスモデルの開発のための研究

課題番号：H23-実用化-肝炎-指定-003

予定期間：H23 年度から H25 年度まで

研究代表者：泉 並木

所属研究機関：武蔵野赤十字病院

所属部局：消化器科

職名：副院長・部長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 59,800,000 円

I. 研究の意義

- (1) 慢性肝炎・肝硬変・肝癌は長期にわたって治療が必要であり、地域における医療供給体制を課確立することが重要である。
- (2) さらに必要とされる診療体制は都市形態毎に異なるため、各都市形態に則したクリティカルパスと診療体制を整備することが必要かつ急務である。
- (3) 慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態を解明し、新規治療に関わる薬剤耐性メカニズムの解明や新たなバイオマーカーの創出は、病態の多様性や新規治療に即応的なクリティカルパスの開発や効率的かつ実効性のある運用を行うことが求められている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 肝炎・肝硬変・肝癌の病態と新規治療における治療効果を解明し、各病態及び治療法別のクリティカルパスを作成し、さらに各都市形態別に求められる効率的診療体制の構築を目指す。
- (2) 各都市形態における実態の把握と問題点を抽出する。肝炎スクリーニング結果の告知状況の調査。宿主およびウイルスの遺伝子情報の統合的解析による難治例に関する病態要因の分析及び新規抗ウイルス療法における薬剤耐性ウイルス変異の探索を基礎資料とする。
- (3) 各都市形態における医療連携パス作成上の問題点抽出のため、都市形態ごとの調査を行う。さらに、肝臓病専門診療科以外の医師や産業医に対するアンケート調査を行い、肝炎対策を推進するにあたっての問題点を抽出する。

III. 1 年間の研究成果

・ 研究代表者

- (1) 各都市形態ごとに拠点となる医療機関を配分し、それぞれ地域毎にアンケートを依頼する医療機関をリストアップして、調査資料を発送した。調査が回収され、都市形態の差異によるクリティカルパス作成の留意点について解析するための基礎資料を集計した。
- (2) 肝臓専門医以外の、他診療科医師に対するアンケートを発送し実態調査を行った。とくに観血的検査や手術を行うための術前検査で、肝炎ウイルス検査を実施している医師に対する実態調査を行い、その問題点を把握した。
- (3) 産業医に対する実態調査のため、ウイルス肝炎検診で指摘されたキャリアに対する対応につい

での調査を実施した。東海大学公衆衛生学渡辺班長による「職域における慢性ウイルス性肝炎患者の実態調査とそれに基づく望ましい配慮の在り方に関する研究」と協力して調査票を2,000か所以上の産業医に配布して集計した。

・研究分担者(和田班員)

(1) 全国赤十字病院における急性肝炎の発症の実態を調査した。平成23年度のウイルス性急性肝炎の発症の実態を全国で調査し、各地域毎に差異があるかや都市形態での実態を解析した。

・研究分担者(長谷部班員)

(1) B型慢性肝炎・肝硬変におけるHBVDNA量と肝発癌の関連性を解析するための基礎資料を集積した。都市形態や地域別に実態が異なるか否かを明らかにしていく。

・研究分担者(中田班員)

(1) C型慢性肝炎・肝硬変における脾摘や脾動脈塞栓術による肝機能への影響やインターフェロン治療に及ぼす影響について、全国赤十字病院での実態調査を開始した。

・研究分担者(折戸班員)

(1) B型慢性肝炎における核酸アナログ治療中の多剤耐性ウイルス出現の全国の実態調査を行う基礎調査を開始した。

(2) 核酸アナログ治療によるHBs抗原消失率について全国赤十字病院での実態調査の基礎資料を開始した。

・研究分担者(大崎班員)

(1) 進行肝細胞癌における分子標的治療薬の使用実績を全国赤十字病院で調査し、都市形態毎の差異があるか否かや、使用実態が異なるか否かの調査を開始した。

・研究分担者(上甲班員)

(1) 肝癌治療後のインターフェロンを含めた抗ウイルス療法が、都市形態によって差異があるか否かについて調査を開始した。

・研究分担者(玉田班員)

(1) 肝硬変などの肝線維化進行例のC型肝炎における治療の効果について検討し、治療実績が都市形態によって差異があるか否かについて調査を開始した。

・研究分担者(朝比奈班員)

(1) C型慢性肝炎における宿主遺伝子の分布の全国調査を行い、ウイルス変異との関連や治療効果との関連およびプロテアーゼ阻害薬治療による実績を都市形態ごとに調査を開始した。クリティカルパスに反映させるための基礎資料を作成した。

・研究分担者(黒崎班員)

(1) B型慢性肝炎における核酸アナログ治療中の症例におけるHBs抗原消失を目的としたペグインターフェロンのsequential治療の実態調査を開始した。

(2) C型慢性肝炎例でインターフェロン治療後に肝発癌がみられる症例の特徴を全国赤十字病院における実態調査を開始した。

IV. 平成24～25年度の課題

(1) 各都市形態毎の調査を集計して解析することによって、問題点を把握しクリティカルパスモデルを作成する際の留意事項を抽出する。

(2) 肝臓専門医以外の診療科医師がウイルス肝炎検査を行った後の問題点を抽出し、肝臓専門医の果たすべき役割について指針を作成する。

(3) 産業医の調査結果を踏まえて、クリティカルパス作成をめざした検討を行う。

(4) 全国での肝疾患の治療実態を調査し、各都市形態での対策を講じる基礎資料を作成する。とくにB型慢性肝炎に対するHBs抗原陰性化をめざした治療のクリティカルパスを作成する。また、プロテアーゼ阻害薬の治療実態を全国規模で調査し治療適応などクリティカルパス作成の基礎資料を構築する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 都市形態に応じたクリティカルパス作成の際の留意点を明らかにし、肝臓専門医の役割を提言していく。さらに都市形態に応じた専門医療機関の在り方を提言する。

(2) 肝臓専門医以外の医師に対するウイルス肝炎キャリアへの適切な対応の指針を作成する。

(3) 産業医に対してウイルス肝炎キャリアへの適切な対応のためのクリティカルパスを作成し、専門医での治療に効果的に結び付ける対策をたてる。

(4) ウイルス性慢性肝炎・肝硬変・肝癌に対する全国赤十字病院の肝疾患治療の実態や成績を集計し、今後のきん点化に向けた資料を作成する。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) 泉並木編：肝臓病診療ゴールデンハンドブック 南江堂 改訂版 2011

(2) Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 update version. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M; HCC expert panel of Japan Society of Hepatology Dig Dis 2011;29:339-64.

(3) Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto T, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. J Hepatol 2011;54:439-48.

(4) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, 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 2010;52:518-27.

(5) Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. J Hepatol 2011 in press.

(6) Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, 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 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Hepatol res 2010;40:347-68.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

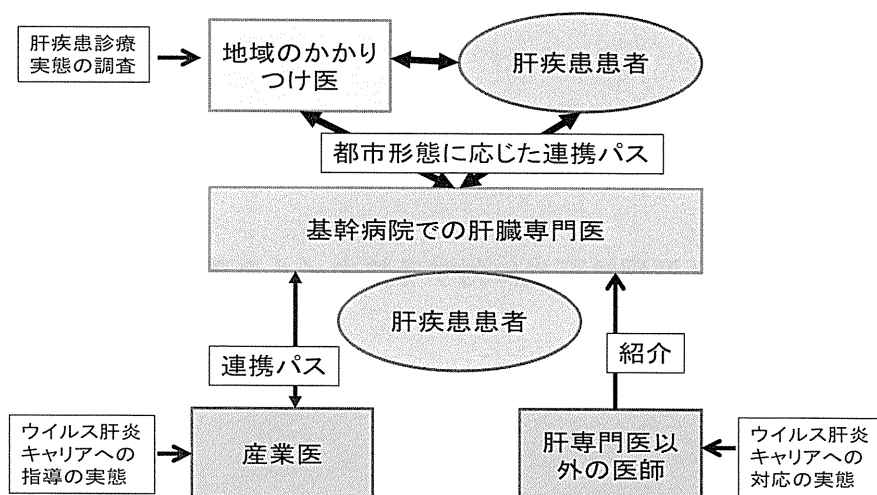


図.都市形態に応じたかかりつけ医・産業医・非専門医との連携にむけた調査

- (1) 都市形態に応じたクリティカルパス作成に向けた実態の調査
かかりつけ医師にアンケート調査を行い、都市形態に応じた問題点を把握する。
- (2) 肝専門医以外の非専門医に対するアンケート調査を行い、肝疾患患者の受診状況を把握する。
- (3) 産業医にアンケート調査を行いウイルス肝炎キャリアに対する指導の実態について現状を把握する。
- (4) 全国赤十字病院において、急性肝炎発症の実態、B型・C型慢性肝炎と肝硬変の治療の現状、肝臓の現状の把握の調査を開始した。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

東京医科歯科大学第二内科、消化器内科、

山梨大学第一内科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東京医科歯科大学第二内科武内重五郎教授、丸茂文昭教授、佐藤千史教授、

山梨大学第一内科 榎本信幸教授

・主な研究課題

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法、肝細胞癌の早期診断、肝細胞癌に対する治療指針、

・これまでの研究実績

(1) *Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. J Hepatol 2011 in press.*

(2) *Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto T, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. J Hepatol 2011;54:439-48.*

(3) *Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Hepatol Res 2011;41:1-21.*

(4) *Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: data mining analysis. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. J Med Virol 2011;83:445-52.*

(5) *A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. Kurosaki M, Matsunaga K, Hitayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N. Hepatol Res 2010;40:251-60.*

(6) *Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, 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 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Hepatol Res 2010;40:347-68.*

(7) *Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. Kurosaki M, Sakamoto N,*

- Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. J Gastroenterol 2011; 46:401-409.*
- (8) *Age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to peg-interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N. Antiviral Therapy 2011 in press.*
- (9) *Decision model incorporating IL28B genotype and ISDR could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR. Kurosaki M and Izumi N. J Hepatol 2011 in press.*
- (10) *Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. Izumi N. J Gastroenterol Hepatol 2011;26S 1:115-22.*
- (11) *Predictions of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M. Hepat Res Treat 2010;2010;70362.*
- (12) *Izumi N. Diagnosis and treatment algorithm of the Japanese society of Hepatology: a consensus-based practice guideline. Oncology 2010;78:78-86.*
- (13) *Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Biosystems 2010;99:70-8.*
- (14) *Early decrease in α -fetoprotein but not des- γ -carboxy prothrombin predicts sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Kuzuya T, Asahina Y, Tsuchiya K, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka T, Tamaki S, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Izumi N. Oncology 2011;81:251-8.*
- (15) *Expression of keratin 19 is related to high recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. Tsuchiya K, Komuta M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Itakura J, Nakanishi H, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Sakamoto M, Izumi N. Oncology 2011;80:278-88.*
- (16) *Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobayashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ichikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Koromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Kawamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Hepatology 2011;54:532-40.*
- (17) *Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itzkura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Nitta S, Enomoto N, Izumi N. Hepatology 2011 in press.*

- (18) *Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin.* Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hopshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. *Antivir Ther* 2011;16:685-94.
- (19) Changes days can predict the undetectable time in hepatitis C viral load during first 14 point of serum viral load by pegylated interferon and ribavirin therapy. Itakura J, Asahina Y, Tamaki N, Hirayama I, Yasui Y, Tanaka T, Sato M, Ueda K, Kuzuya T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Kurosaki M, Gabriel GS, Schneider GJ, Izumi N. *Hepatol Int* 2011;41:217-24.
- (20) 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. 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, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. *Hepatol Res* 2010;40:870-7.
- (21) Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. *Hepatology* 2011 in press.
- (22) Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 2011 2011;41:1-21.
- (23) Chayama K, Hayes CN, Yoshida K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010;40:1155-67.
- (24) Karino Y, Toyota J, Kumada H, Katano Y, Izumi N, Kobashi H, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010;4:414-22.
- (25) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The study group for the standardization of treatment of viral hepatitis including cirrhosis, ministry of health, labor and welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res*. 2010;40:8-13.
- (26) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The study group for the standardization of treatment of viral hepatitis including cirrhosis, ministry of health, labor and welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year

- 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010;40:1-7.
- (27) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT study group. Prolonged treatment with pegylated interferon alpha2b 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* 2010;40:135-44.
- (28) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon α -2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int* 2009;3:468-79.
- (29) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C. a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 2009;44:952-63.
- (30) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
- (31) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sakaguchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009;39:648-56.
- (32) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009;47:1476-83.
- (33) 泉 並木 慢性肝障害・肝がん—経過観察を中心に—治療(J. Therap.) 2010;92 : 927-933.
- (34) 泉 並木 C型肝炎の Response guided therapy 肝疾患 Review2010~2011 160-164 2010.
- (35) 泉 並木 ウィルス性慢性肝炎の最近の治療 日本医事新報 2010;4500 : 59-64.
- (36) 泉 並木 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法とその効果予測 *Current Therapy* 2010;28 : 25-29.
- (37) 泉 並木 B型慢性肝炎 消化器科治療薬の選び方・使い方 症例でわかる薬物療法のポイントと症状別処方のコツ 223-226 2010.