

ウイルス効果

Hepatology Meeting in Japan 2012 一般演題

- 10) 柘植雅貴、今村道雄、茶山一彰.
HBV 薬剤耐性変異株に対するテノホビルの抗ウイルス効果
第 48 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 5
- 11) 村上英介、柘植雅貴、今村道雄、小林知樹、福原崇之、榎木慶一、苗代典昭、中原隆志、本田洋士、宮木大輔、長沖祐子、河岡友和、高木慎太郎、平賀伸彦、平松 憲、相方 浩、高橋祥一、茶山一彰.
HBV 既往感染者に対する血液悪性疾患化学療法時の核酸アナログ製剤による HBV 再活性化予防についての検討
第 48 回日本肝臓学会総会 一般演題
- 12) 森奈美、柘植雅貴、茶山一彰、川上広育.
B 型慢性肝炎に対する Lamivudine, interferon- α による Sequential therapy における治療効果と Th1/Th2 バランスの検討
広島・山口肝疾患研究会
- 13) 小林知樹、柘植雅貴、福原崇之、榎木慶一、苗代典昭、中原隆志、本田洋士、宮木大輔、長沖祐子、河岡友和、高木慎太郎、平松 憲、今村道雄、川上由育、兵庫秀幸、相方 浩、

高橋祥一、茶山一彰.

当院における B 型慢性肝炎 7 例に対するペグインターフェロン (PEG-IFN) α -2a の治療成績

第 98 回消化器病学会中国地方会 一般演題

- 14) Masataka Tsuge, Tomohiko Kohno, Nobuhiko Hiraga, Hiromi Abe, Daiki Miki, Michio Imamura, Shoichi Takahashi, Hidenori Ochi, C Nelson Hayes, Kazuaki Chayama.
Human microRNA hsa-miR-1231 suppresses hepatitis B virus replication with targeting to HB core region.
63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ポスター

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究者： 今井康陽 市立池田病院 副院長

研究協力者： 澤井良之 市立池田病院 消化器内科 副部長

水本 壘 市立池田病院 消化器内科

研究要旨：B型慢性肝疾患の治療において、ラミブジン（LAM）に対する薬剤耐性に対する治療法としてアデホビル（ADV）の併用投与が行われているが、ウイルス量の低下に乏しい症例が散見される。そこで LAM+ADV 併用療法における HBV-DNA 陰性化に関する因子について検討した。当院で LAM+ADV 投与を行った B型慢性肝疾患 22 例を対象とした。LAM+ADV 併用投与 1、2、3、4 年後の Kaplan-Meier 法による HBV-DNA 累積陰性化率は 68.2%、72.7%、78.2%、89.1%であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析を行ったところ、男性、ADV 投与開始時の HBe 抗原の有無、ADV 投与開始時の HBV-DNA 量、ADV 投与後 IVR（投与開始 6 ヶ月以内に DNA 量 4 log copy/ml 以下に低下（IVR ; initial viral response））の有無が HBV-DNA 陰性化に関与する因子として選択された。多変量解析では ADV 投与後 IVR の有無が有意な因子であった。また LAM+ADV 療法不応例に対し ADV より Tenofovir への切り替えを 1 例行ったが、投与開始 12w にて陰性化を認めた。LAM+ADV 併用療法において、HBV-DNA 陰性化には ADV 投与開始前の HBV-DNA 量が低値であること、ADV 投与後 IVR の有無が関与している可能性が示唆された。LAM+ADV 併用療法において、HBV-DNA が陰性化に至らない症例も存在し、HBV-DNA 非陰性化例に対する対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

B型慢性肝疾患の治療において、ラミブジン（LAM）に対する薬剤耐性に対する治療法としてアデホビル（ADV）の併用投与が行われているが、ウイルス量の低下に乏しい症例が散見される。そこで我々は、LAM+ADV 併用療法の有効性を規定する因子について検討した。

B. 研究方法（含、倫理面への配慮）

当院で 2003 年 6 月より 2012 年 9 月までに LAM+ADV 投与を行った B型慢性肝疾患 22 例を対象とした。男性 11 例、年齢 42～76 歳（中央値：66 歳）、慢性肝炎 9 例、肝硬変 13 例、ADV 投与時 HBe 抗原陽性例 8 例、YIDD

変異 17 例、YVDD 変異 2 例、YIDD+YVDD 変異 2 例、変異不明例 1 例、LAM 単独投与期間 10～60 ヶ月（中央値 35.6 ヶ月）、LAM+ADV 併用投与期間は 32～112 ヶ月（中央値 66.9 ヶ月）であった。LAM は 100mg/day、ADV は 10mg/day 投与を行った。

HBV-DNA 陰性化に関する因子について Cox 比例ハザードモデルを用い解析を行った。（倫理面への配慮）後ろ向き調査から得られた内容については、どの患者か特定できないように匿名化を行った上で解析を行った。

C. 研究結果

1) LAM+ADV 併用投与 1、2、3、4 年後の

Kaplan-Meier 法による HBV-DNA 累積陰性化率は 68.2%、72.7%、78.2%、89.1%であった。

2) HBV-DNA 陰性化に関する因子の検討のため、年齢、性別、硬変変化の有無、ADV 投与開始時の HBe 抗原の有無、HBV-DNA 量、投与開始 6 ヶ月以内に DNA 量 4 log copy/ml 以下に低下 (IVR ; initial viral response) の有無、YMDD 変異株の種類、ALT、Plt、Alb 値について Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析を行ったところ、男性 (P=0.025)、ADV 投与開始時の HBe 抗原の有無 (P=0.009,) ADV 投与開始時の HBV-DNA 量 (P<0.001)、ADV 投与後 IVR の有無 (P<0.0001) が HBV-DNA 陰性化に関与する因子として選択された。多変量解析では ADV 投与後 IVR の有無 (p=0.041、OR=98.0) が有意な因子であった。

3) そこで累積 HBV-DNA 陰性化率を ADV 投与後 IVR(+)症例と IVR(-)症例間で比較すると、ADV 投与後 IVR(+)症例の HBV-DNA 陰性化率が高率であった (Log-lank ; P<0.0001)。

同様に HBV-DNA<6 log copy/ml の症例と HBV-DNA \geq 6 log copy/ml 症例間で比較すると、HBV-DNA<6 log copy/ml の症例の HBV-DNA 陰性化率が高率であった (P<0.0005)。

5) また、当院において LAM+ADV 療法不応例に対し、ADV より Tenofovir への切り替えを 1 例行ったが、切り替え後 4w にて HBV-DNA 量が 1.4 log copy/ml 減少し、12w で陰性化を認めた。

D. 考察

LAM 耐性が出現し、ADV を併用する際には HBV-DNA 量が高値、ADV 投与開始 6 ヶ月以内に DNA 量 4 log copy/ml 以下に低下しない症例については長期投与にても陰性化に至らない可能性があり、早期に ADV より Tenofovir への切り替えも考慮すべきであると考えられる。

E. 結論

LAM+ADV 併用療法において、HBV-DNA

陰性化には ADV 投与開始前の HBV-DNA 量が低値であること、ADV 投与後 IVR の有無が関与している可能性が示唆された。LAM+ADV 併用療法中に HBV-DNA 陰性化に至らない症例が認められ、HBV-DNA 非陰性化例に対する対策が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.

Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.

J Viral Hepat. 2010;17:185-91.

- 2) Yoshida Y, Imai Y, Sawai Y, Saito Y, Cao J, Fukuda K, Niki E.

Hydroxyoctadecadienoic acid as a potential biomarker for oxidative stress in patients with chronic hepatitis C.

J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:107-15.

- 3) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.

Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.

J Viral Hepat 2010;17:336-44.

- 4) Sanjo M, Saito T, Ishii R, Nishise Y, Haga H, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Fukuda K, Imai Y, El-Shamy A, Deng L, Shoji I, Hotta H, Kawata S.
Secondary structure of the amino-terminal region of HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
J Med Virol. 2010;82:1364-70
- 5) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T.
Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection.
J Gastroenterol. 2012;47(5):577-85.
- 6) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan.
J Gastroenterol. 2011;46(7):944-52.
- 7) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N.
Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study.
J Gastroenterol. 2011(11);46:1335-43.
- 8) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Ishida H, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.
J Gastroenterol. 2011;46(8):1031-7.
- 9) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.
J Med Virol. 2011;83(3):419-27.
- 10) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in

- pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.
J Hepatol. 2011;54(4):604-11.
- 11) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T.
Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection.
J Gastroenterol. 2012 Sep 14.
- 12) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T.
Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines.
J Gastroenterol. 2012 Sep 14.
- 13) Makino Y, Imai Y, Igura T, Ohama H, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Ohashi H, Murakami T.
Usefulness of the multimodality fusion imaging for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.
Dig Dis 2012;30:580-7.
- 14) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T.
Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin.
J Gastroenterol. 2012;47:334-42.
- 15) 入潮佳子、今井康陽、三田英治、外山隆、葛下典由、永瀬寿彦、土井喜宣、山田晃、加藤道夫、福田和人、井倉技、澤井良之、小来田幸世、平松直樹、竹原徹郎、林紀夫。
1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2aの単独療法の有効性に関する検討
肝臓 2011;52:236-243
- 16) 今井康陽。
C型肝炎に対する抗ウイルス療法による発癌予防
総合臨牀、永井書店 第60巻1号；76-80.
2. 学会発表
- 1) 入潮佳子、今井康陽、井倉技、澤井良之、小来田幸世、福田和人、牧野祐紀、大濱日出子、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、田中靖人、小瀬嗣子、平松直樹、林紀夫。
IL28B major allele 症例におけるC型肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法のSVRおよびNVRを規定する因子について
第47回日本肝臓学会総会 2011.6.2-3 東京
- 2) 小瀬嗣子、平松直樹、宋昌浩、由雄祥代、薬師神崇行、望月圭、萩原秀紀、春名能道、三田英治、今井康陽、法水淳、宮城琢也、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫。
難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療効果とIL28B遺伝子多型との関係について—多施設(OLF)共同研究—
第47回日本肝臓学会総会 2011.6.2-3 東京
- 3) 澤井良之、今井康陽、井倉技、福田和人、小来田幸世、大濱日出子、牧野祐紀、土本雄亮、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、入潮佳子、田中靖人、小瀬嗣子、平松直樹、林紀夫。
Genotype1型のC型慢性肝疾患におけるHCCの発現とHCVのCore70,91アミノ酸変異、ISDR変異とIL28B遺伝子多型の関

係について

第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2-3 東京

- 4) 小瀬嗣子、平松直樹、宋昌浩、薬師神崇行、望月圭、飯尾禎元、山田晃、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、稲田正巳、吉原治正、井上敦雄、今井康陽、林英二郎、加藤道夫、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫。

Peg-IFN/RBV/VitaminD 併用療法の有用性について—多施設 (OLF) 共同研究—

第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2-3 東京

- 5) 水本墨、澤井良之、今井康陽、井倉技、小来田幸世、福田和人、大濱日出子、牧野祐紀、土本雄亮、宇都宮大輔、岩崎哲也、中松大、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典。

B 型慢性肝疾患に対するラミブジン+アデフォビル治療の有効性を規定する因子の検討

第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2-3 東京

- 6) 水本墨、澤井良之、卜部彩子、大西孝典、倉橋知英、牧野祐紀、宇都宮大輔、大濱日出子、小来田幸世、松本康史、中原征則、井倉技、厨子慎一郎、福田和人、今井康陽、黒川正典、三田英治。

B 型慢性肝疾患に対するラミブジン+アデホビルの治療の有効性を規定する因子の検討

日本消化器病学会近畿支部第 95 回例会

Young Investigator Session : 肝 2

2011.8.20 大阪

- 7) 菅理恵、井倉技、今井康陽、福田和人、澤井良之、小来田幸世、土本雄亮、大濱日出子、牧野祐紀、藤井真由子、入潮佳子、森本修邦、黒川正典。

PSE および脾摘後の C 型肝硬変症例におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の有効性に関する検討

第 15 回日本肝臓学会大会 2011.10.20-21

福岡

- 8) 入潮佳子、今井康陽、小瀬嗣子、平松直樹、三田英治、外山隆、葛下典由、永瀬寿彦、

土井喜宣、山田晃、加藤道夫、福田和人、井倉技、竹原徹郎、林紀夫。

C 型慢性肝炎におけるセロタイプ 2 型に対する PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性に関する検討

第 15 回日本肝臓学会大会 2011.10.20-21

福岡

- 9) 今井康陽、井倉技、福田和人。

C 型肝炎高ウイルス量症例に対する PEG-IFN/RBV 併用療法および PEG-IFN 単独療法の治療成績に基づいた治療戦略

第 39 回日本肝臓学会西部会シンポジウム 1 : テーラーメイド医療時代の C 型肝炎治療戦略 2011.12.9-10 岡山

- 10) 福田和人、井倉技、今井康陽。

当科における急性肝炎・肝障害の検討

第 39 回日本肝臓学会西部会 主題ポスター

(口演) : 急性肝炎の実態 2011.12.9-10

岡山

- 11) 牧野祐紀、澤井良之、井倉技、今井康陽。

Genotype1 型・高ウイルス量の C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の治療成績に基づいた治療戦略

日本消化器病学会近畿支部第 96 回例会ワークショップ 2 2012.1.28 大阪

- 12) 牧野祐紀、今井康陽、小来田幸世、澤井良之、福田和人、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、大濱日出子、黒川正典、入潮佳子、田中靖人、小瀬嗣子、平松直樹、竹原徹郎。C 型肝炎における NVR を規定する因子に関する検討

第 98 回日本消化器病学会総会 2012.4.

19-21 東京

- 13) 小瀬嗣子、平松直樹、竹原徹郎、薬師神崇行、宮崎昌典、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、吉原治正、今井康陽、宮城琢也、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫。

C 型肝炎における Peg-IFN/RBV 併用療法の肝発癌抑制効果について—多施設 (OLF) 共同研究—

第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ

- 10 「肝細胞癌の発症と再発予防を目指した慢性肝炎の治療」 2012.6.7-8 金沢
- 14) 小瀬嗣子、平松直樹、竹原徹郎、薬師神崇行、宮崎昌典、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、吉原治正、今井康陽、宮城琢也、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫。
肝線維化進展 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の短期治療効果および癌抑制効果について一多施設 (OLF) 共同研究—
第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ 23 「C 型肝炎硬変患者に対する治療の現状と展開」 2012.6.7-8 金沢
- 15) 西瀬雄子、斎藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、渡辺久剛、今井康陽、堀田博、上野義之、河田純男。
C 型肝炎ウイルス 1b の NS3 領域蛋白質 2 次構造を基にしたサブグループ分類と肝細胞癌発生の関連性に関する前向き研究 (第 2 報)
第 48 回日本肝臓学会総会 2012.6.7-8 金沢
- 16) 東谷光庸、考藤達哉、小瀬嗣子、黒田将子、由雄祥代、松原徳周、垣田成庸、宮崎昌典、平松直樹、三田英治、今井康陽、笠原彰紀、林紀夫、竹原徹郎。
C 型肝炎に対する Peg-IFN+Ribavirin 療法におけるトリプトファン代謝物 (キヌレニン) の効果予測因子としての有用性—
IL-28B 遺伝子多型との関連
第 48 回日本肝臓学会総会 2012.6.7-8 金沢
- 17) 原田直毅、平松直樹、小瀬嗣子、山田涼子、宮崎昌典、薬師神崇行、吉原治正、尾下正秀、永瀬寿彦、萩原秀紀、三田英治、乾由明、福井弘幸、今井康陽、法水潤、吉田雄一、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫、竹原徹郎。
- ALT 正常 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の適応：発癌抑制の見地からの検証
第 48 回日本肝臓学会総会 2012.6.7-8 金沢
- 18) 寺川浩世、福田和人、今井康陽。
糖尿病患者における NAFLD 発症・進展の危険因子の検討
第 48 回日本肝臓学会総会 2012.6.7-8 金沢
- 19) 福田和人、森本修邦、今井康陽。
当院における非 B 非 C 型肝炎細胞癌の現状と早期発見のための方策
第 16 回日本肝臓学会大会ワークショップ 1 「非 B 非 C 型肝炎を見落とさないための方策」 2012.10.10-11 神戸
- 20) 水本壘、澤井良之、今井康陽、福田和人、井倉技、小来田幸世、大濱日出子、牧野祐紀、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、三田英治。
B 型肝炎疾患に対する長期ラミブジン+アデホビル治療の有効性に関する検討
第 16 回日本肝臓学会大会 2012.10.10-11 神戸
- 21) 入潮佳子、福田和人、菅理恵、藤井真由子、井倉技、澤井良之、小来田幸世、梶原信之、堀場裕輝、金澤佳代、名徳倫明、今井康陽。
C 型肝炎に対する Peg-IFNα2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法における早期腎障害に関する検討
第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 2012.11.29-12.1 沖縄
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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
三田英治 (三田)	B 型肝炎ウイルスの基礎知識	三田英治、平松直樹	必ず役立つ肝炎診療バイブル改訂 2 版	メディカ出版	大阪	2012	124-8
三田英治 (三田)	診断の第 1 歩と HBV マーカーでのフォローの基本	三田英治、平松直樹	必ず役立つ肝炎診療バイブル改訂 2 版	メディカ出版	大阪	2012	129-30
三田英治、他. (三田、加藤)	B 型慢性肝疾患患者の自然経過	三田英治、平松直樹	必ず役立つ肝炎診療バイブル改訂 2 版	メディカ出版	大阪	2012	135-7
坂根貞嗣、他. (三田)	B 型慢性肝疾患の治療指針	三田英治、平松直樹	必ず役立つ肝炎診療バイブル改訂 2 版	メディカ出版	大阪	2012	138-41
三田英治、他. (三田、加藤)	核酸アナログ	三田英治、平松直樹	必ず役立つ肝炎診療バイブル改訂 2 版	メディカ出版	大阪	2012	147-54
三田英治 (三田)	HIV 感染者の B 型肝炎	三田英治、平松直樹	必ず役立つ肝炎診療バイブル改訂 2 版	メディカ出版	大阪	2012	181-3
今井康陽 (今井)	C 型肝炎に対する抗ウイルス療法による発癌予防 第 60 巻 1 号；		総合臨牀	永井書店	大阪	2011	76-80

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
Oze T, et al. (三田)	A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	Hepatol Res.	43	35-43	2013
Higashitani K, et al. (三田、今井)	Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C	J Gastroenterol.		in press	2012

	infection.				
Harada N, Et al. (三田、 今井)	Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines.	J Gastroenterol.		in press	2012
Nishida N, Et al. (三田)	Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean.	PLoS One.	7	e39175	2012
Sawai H, Et al. (三田)	No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations.	BMC Med Genet.	13	47	2012
Toyama T, et al. (三田、 八橋、中牟 田、島田、 太田、加藤、 肱岡)	Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	42	1168 -74	2012
Kurokawa M, et al. (三田、 今井)	Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection.	J Gastroenterol.	47	577 -85	2012
Oze T, et al. (三田、 今井、加藤、 肱岡)	Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin.	J Gastroenterol.	47	334 -42	2012
Tamada Y, et al. (三田、 八橋、中牟 田、島田、 太田、肱岡)	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.	61	765 -73	2012
Kanto T, et al. (三田)	Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients.	J Gastroenterol.	47	169 -78	2012
外山隆、他.	ラミブジン耐性 B 型慢性肝疾患に対する	消化器内科	5	593	2012

(三田)	アデホビル併用療法の長期成績と問題点			-6	
Bae SK, et al. (八橋)	Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver.	Med Sci Monit.	18	CR698 -705	2012
Migita K, et al. (八橋)	HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.	Transl Res.	160	443 -4	2012
Ide T, et al. (八橋)	Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.	Hepatol Int.	4	590 -600	2010
Ginya H, et al. (八橋)	Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand.	J Biosci Bioeng.	109	94 -100	2010
Okita K, et al. (加藤)	A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis.	J Gastroenterol.	45	979 -87	2010
Oze T, et al. (加藤、三田、肱岡、今井)	Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.	J Hepatol.	54	604 -11	2011
Oze T, et al. (加藤、三田、肱岡、今井)	Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	J Gastroenterol.	46	1031 -7	2011
Oze T, et al. (加藤、三田、肱岡、今井)	The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan.	J Gastroenterol.	46	944 -52	2011
平嶋昇, 他. (島田)	発症 2 ヶ月で慢性肝炎の組織像を呈しインターフェロンで治癒した HBV Genotype A 急性肝炎の 1 例	医療	65	451 -5	2011
Seko Y, et al. (鈴木)	Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular	Hepatol Res		in press	2012

	carcinoma				
Akuta N, et al. (鈴木)	Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment	Intervirol	55	417 -25	2012
Akuta N, et al. (鈴木)	Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy	Intervirol	55 (3)	231 -41	2012
Akuta N, et al. (鈴木)	Complicated Relationships of Amino Acid Substitution in Hepatitis C Virus Core Region and IL28B Genotype Influencing Hepatocarcinogenesis	Hepatology	56	2134 -41	2012
Suzuki F, et al. (鈴木)	Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan	J Gastroenterol	47	814 -22	2012
Suzuki F, et al. (鈴木)	Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b	J Clin Virol	54	352 -4	2012
Ono A, et al. (鈴木)	Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients	J Hepatol	57	508 -14	2012
Mori N, et al. (鈴木)	Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection	J Gastroenterol	47	1022 -9	2012
Arase Y, et al. (鈴木)	Efficacy of reduction therapy of natural human β -interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load	Hepatol Res	42	949 -57	2012
Matsumoto A, et al. (鈴木、八橋)	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	42	139 -49	2012
Akuta N, et al. (鈴木)	Association of IL28B Genotype and Viral Response of Hepatitis C Virus	J Med Virol	84	1593 -9	2012

	Genotype 2 to Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy				
Takeyasu M, et al. (鈴木)	Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma	J Med Virol	84	1199-207	2012
Akuta N, et al. (鈴木)	Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1	J Med Virol	84	1097-105	2012
Matsumoto N, et al. (鈴木)	Prevalence and predictive factors of diabetes in hepatitis virus positive liver cirrhosis with fasting plasma glucose level of < 126 mg/dl	Hepatol Res	42	558-63	2012
Imai N, et al. (鈴木)	Transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma	Japanese Journal of Clinic	42	175-82	2012
Arase Y, , et al. (鈴木)	Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients	Hepatol Res	42	264-72	2012
Suzuki Y, et al. (鈴木)	Dual Oral Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir for Patients with HCV Genotype 1b Infection and Limited Treatment Options	J Hepatol		in press	2012
Hosaka T, et al. (鈴木)	Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection	Hepatology		in press	2012
Suzuki F, et al. (鈴木)	Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients	Hepatol Res		in press	2012
Hosaka T, et al. (鈴木)	Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study	J Gastroenterol		in press	2012
Arase Y, et al. (鈴木)	Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular	Hepatology		in press	2012

	carcinoma in chronic hepatitis C				
田中榮司、 他. (鈴木、 柘植、八橋)	核酸アナログ薬中止に伴う リスク回避のための指針 2012 ー厚生労働省「B型肝炎 の核酸アナログ薬治療におけ る治療中止基準の作成と治療 中止を目指したインターフェ ロン治療の有用性に関する研究」の報告 ー	肝臓	53	237 -42	2012
今井則博、 他. (鈴木)	ミリプラチン動注化学療法を 併用したラジオ波凝固療法	肝臓	53	351 -4	2012
原祐、他. (鈴木)	高齢者 C 型慢性肝炎に対する テラプレビル 1500mg 減量 投与のパイロット・スタディ	肝臓	53	624 -6	2012
Tamai T, et al. (宇都)	Serum manganese superoxide dismutase and thioredoxin are potential prognostic markers for HCV-related hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol.	17	4890 -8	2011
Hiramine Y, et al. (宇都)	Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study.	Exp Ther Med.	2	433 -41	2011
Hamabe A, et al. (宇都)	Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period.	J Gastroenterol.	46	769 -78	2011
Hiramine Y, et al. (宇都)	Alcohol drinking patterns and the risk of fatty liver in Japanese men.	J Gastroenterol.	46	519 -28	2011
Kanmura S, et al. (宇都)	The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	45	459 -67	2010
Nishida C, et al. (宇都)	Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol.	45	326 -34	2010
Chayama K, et al. (柘植)	Animal model for study of human hepatitis viruses.	J Gastroenterol Hepatol	26	13 -8	2011
Ohishi W, et al. (柘植)	Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma.	Hepatology	53	1237 -45	2011

<u>Tsuge M</u> , et al. (柘植)	Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice.	J Infect Dis.	204	224 -8	2011
Hayes CN, et al. (柘植)	Hepatitis B Virus-Specific miRNAs and Argonaute2 Play a Role in the Viral Life Cycle.	PLoS One.	7	e47490	2012
Okazaki A, et al. (柘植)	Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendritic cells in human hepatocyte chimeric mouse.	Hepatology	56	555 -55	2012
柘植雅貴、 他。(柘植)	B型慢性肝炎における核酸アナログ治療中止例の検討	消化器内科	53	300 -8	2011
柘植雅貴、 他。(柘植)	ヒト肝細胞キメラマウスを用いたB型肝炎ウイルス感染とそれに伴うヒト肝細胞内遺伝子の発現変化	Medical practice	28	1417 -9	2011
柘植雅貴、 他。(柘植)	HBV RT 領域変異株におけるテノホビル の抗ウイルス効果の検討	消化器内科	54	575 -81	2012
<u>Imai Y</u> , et al. (今井)	Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.	J Viral Hepat.	17	185 -91	2010
Yoshida Y, et al. (今井)	Hydroxyoctadecadienoic acid as a potential biomarker for oxidative stress in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol Hepatol.	25	107-15	2010
Sanjo M, et al. (今井)	Secondary structure of the amino-terminal region of HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Med Virol.	82	1364 -70	2010
Makino Y, et al. (今井)	Usefulness of the multimodality fusion imaging for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.	Dig Dis	30	580 -7	2012
入潮佳子、 他。(今井、 三田)	1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2aの単独療法の有効性に関する検討	肝臓	52	236 -43	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

1 B型肝炎ウイルスの基礎知識

国立病院機構大阪医療センター 消化器科 科長 三田英治

要点

- レベル A** B型肝炎は血液を介して感染します。
- レベル A** B型慢性肝炎の多くは、母親からの垂直感染が原因です。
- レベル A** 一般的に成人期にHBVに感染してもキャリア化することはまれでしたが、最近、欧米型のゲノタイプAに感染したのち慢性化する成人期感染例が増えつつあります。
- レベル B** プレコア変異とはHBe抗原が産生できなくなるアミノ酸変異を指します。
- レベル B** コアプロモーター変異はHBe抗原をコードするmRNAの転写活性を低下させる変異です。

1 B型肝炎ウイルスとは

レベル A

B型肝炎ウイルス (HBV ; hepatitis B virus) とは、血液を介してヒトからヒトへ感染する肝炎ウイルスで、C型肝炎ウイルス (HCV) とともに血清肝炎と呼ばれてきました。

日本のB型慢性肝炎患者の多くは、免疫が未熟な新生児期～幼少期 (2～3歳くらいまで) に感染し、免疫寛容によってキャリア化したもので、主に母子感染が原因です。日本の大多数を占めるゲノタイプCとBは成人期に感染してもキャリア化することはまれでしたが、最近欧米型のゲノタイプAが性的接触によって成人間に伝播し、急性感染者の一部がキャリア化しています (ゲノタイプに関しては後述)。

ウイルス粒子は、不完全2本鎖のウイルスDNAとポリメラーゼ蛋白をヌクレオカプシド蛋白 (HBVの場合、hepatitis B core = HBc抗原と呼びます) が内包し、この外側を、分子量が異なる三種類のエンベロープ蛋白が覆うというウイル

スの基本構造をとっています (図1)。エンベロープを形成する三種類の蛋白のなかで割合の最も高いmajor S (図1の□) は、ウイルス粒子の表面を覆う蛋白という意味からHBs (hepatitis B surface) 抗原と命名されています。

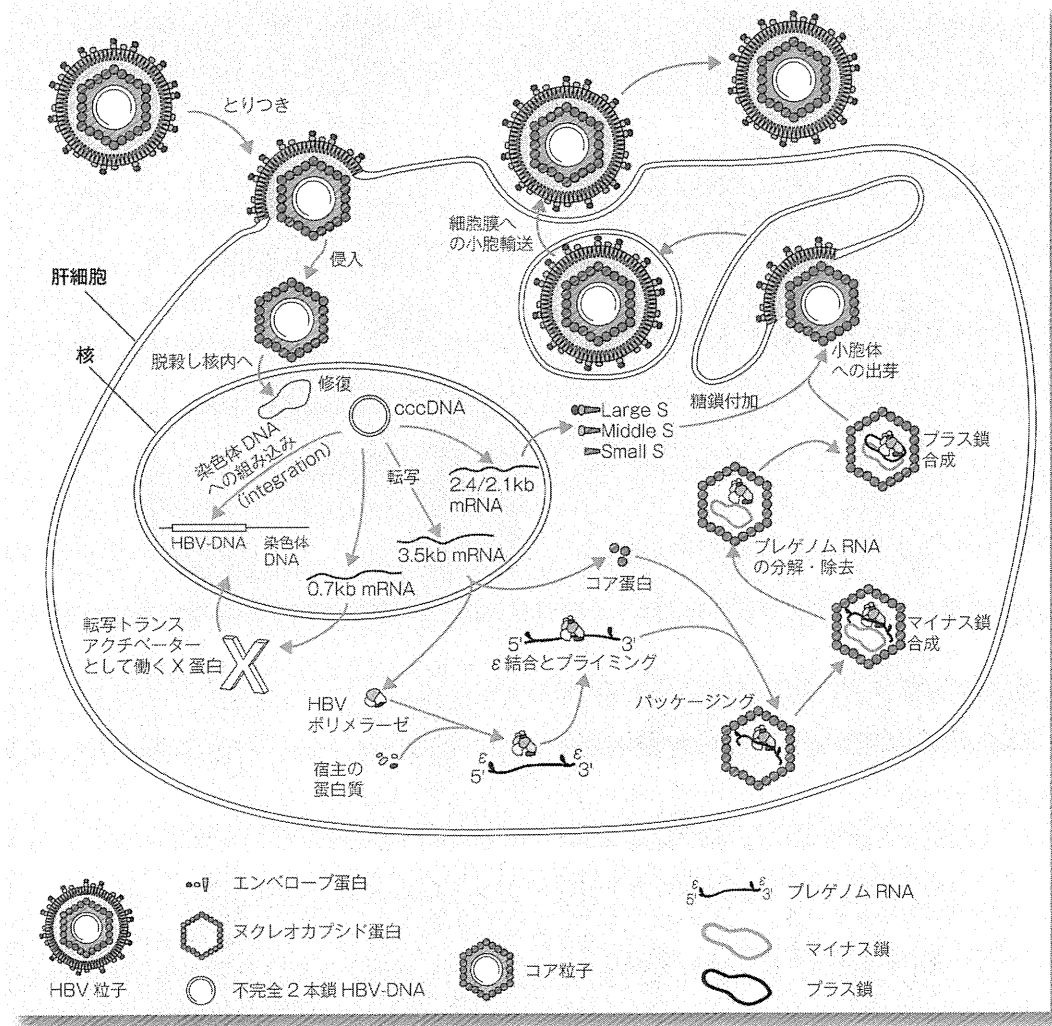
豆知識

HBe抗原の「e」の意味

HBs抗原・抗体の「s」、HBc抗原・抗体の「c」は、それぞれsurface、coreの頭文字をとっています。では、HBe抗原・抗体の「e」の意味は何でしょうか？ envelopeの「e」は不正解です。envelope蛋白はHBs抗原ですから……。

HBe抗原はAustralia抗原の発見から約10年後の1972年に、Magnius博士 (弟子) とEspmark博士 (師匠) によって報告されました。当時の様子をご存じの先生方によると、Magnius博士が師匠に敬意を表し、Espmark博士の頭文字「e」をとって、発見した蛋白をHBe抗原と名付けたというのが隠された真相のようです。

レベルC 図1… HBVのライフサイクル



文献1, 2改変

2 HBVのライフサイクル(図1) レベルC

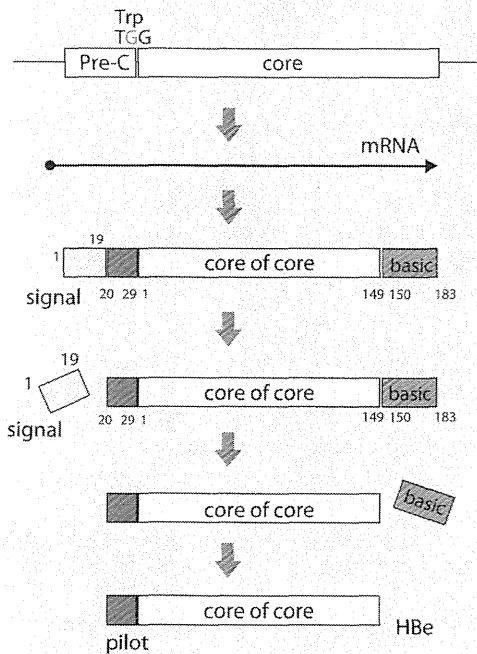
血液中を流れてきたHBV粒子はまず肝細胞にとりつきます。HBV粒子は肝細胞に取り込まれ、HBs抗原などのエンベロープ蛋白が剥がれていきます。細胞内にはコア粒子の形で侵入し、次にコア抗原が剥がされ(=脱殻)、不完全2本鎖のHBV-DNAが核内に入ります。その後、HBV-DNAは完全2本鎖に補修され(閉環2本鎖DNA

= covalently closed circular DNA ; cccDNA という形をとります)、そのプラス鎖からmRNAが転写され、各蛋白質(HBs抗原、HBc抗原など)が翻訳されていきます。

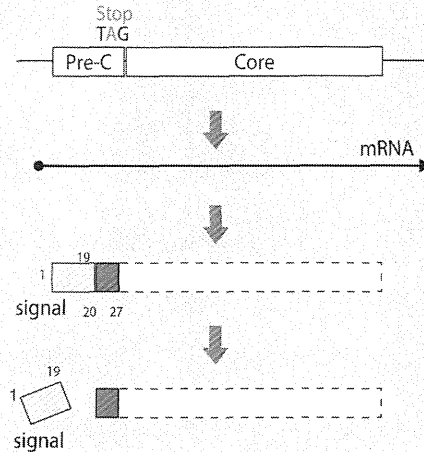
またHBVはDNAウイルスでありながら、複製の様式は、いったんプレゲノムRNAというRNAに転写された後、これを鋳型にしてDNAが逆転写されるという複雑な過程をとります。この過程はまず、HBc抗原がプレゲノムRNAの「ε」(イプシロン)という二次構造を認識し、ポリメラーゼ

図 2…「プレコア+コア」蛋白の翻訳後修飾

a. HBe抗原を産生できるプレコア野生株



b. HBe抗原を産生できないプレコア変異株

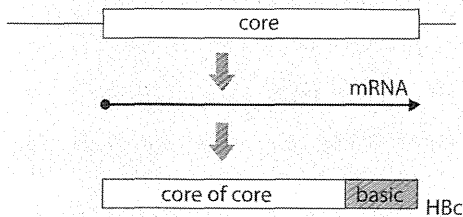


a. プレコア野生株は翻訳後修飾の後HBe抗原を産生します。

b. プレコア変異株では「プレコア+コア」蛋白のmRNAから27アミノ酸しか翻訳されないため、HBe抗原は産生されません。

図 3… コア蛋白

プレコア野生株・変異株ともに HBe 抗原を産生できます



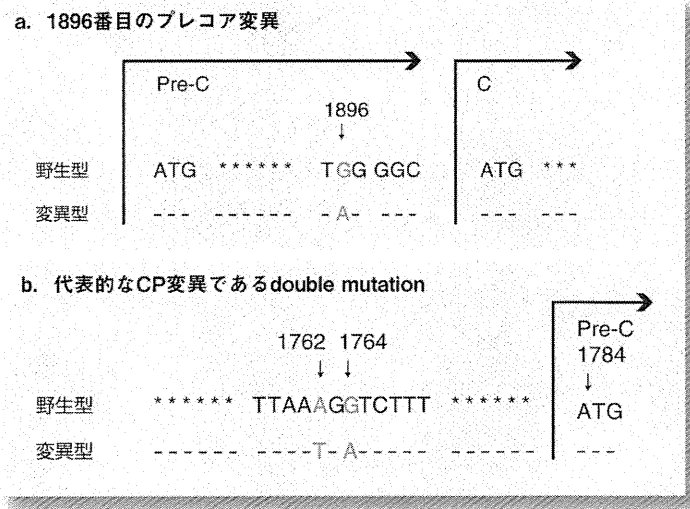
プレコア変異は「コア蛋白 mRNA」の開始コドンの上流の変異なので、プレコア野生株・変異株ともにコア蛋白は正常に産生されます。

蛋白とともに内包し、コア粒子を形成することから始まります。コア粒子の中で、プレゲノム RNA からマイナス鎖 DNA が合成され、その後プラス鎖 DNA が合成されます。このコア粒子を HBs 抗原など三種類のエンベロープ蛋白が囲い込み、完成された HBV 粒子は細胞外に旅立っていきます。

HBV-DNA はときにヒト染色体 DNA に組み込

まれ、発癌の一因になると考えられています。一方、HBV がコードする X 蛋白は、発癌に関与する遺伝子群のプロモーター活性を上げることによって肝発癌の一因となっている可能性が示されています。

図4…プレコア変異とCP変異



3 HBe抗原とHBe抗原

レベルB

HBVの3.5kb mRNA (図1)は5'-端が異なるものからなり、①プレコア(Pre-C)の開始コドンから「プレコア+コア」蛋白が翻訳されるものと、②コア(core)の開始コドンからHBe抗原が翻訳されるものがあります(図2、3)。

1. HBe抗原とプレコア変異

「プレコア+コア」蛋白は産生されるとN端の分泌シグナルによって小胞体に移動し、N端の19アミノ酸が切断されます。そのうちゴルジ装置に移動し、ゴルジ装置のプロテアーゼによってC端の塩基性アミノ酸が豊富な領域が切断され、成熟したHBe抗原が産生され、細胞外に分泌されます(図2a)。

ところが1896番目の塩基GがAに変異することによって、コドン/翻訳されるアミノ酸がTGG/トリプトファンからTAG/終止コドンとなり、蛋白がそこで途切れてしまいます。そのため、このプレコア変異(Pre-core mutant)が生じると成熟したHBe抗原を産生できなくなります(図2b)。

2. HBe抗原とコアプロモーター領域の変異

「プレコア+コア」蛋白のmRNAの転写を制御するプロモーター領域(一般にbasic core promoterと呼ばれます)の1762番目がA→T、1764番目がG→Aと両方とも変異(double mutation)すると転写活性が約3分の1に低下することが知られています(図4b)。この変異(core promoter領域なのでCP変異と略されます)は、HBe抗原を産生できるが、野生株に比較して産生量が低下していることを示します。

3. HBe抗原

N端側にはコア抗原どうしが集合するための領域、C端側には塩基性アミノ酸が豊富でウイルス遺伝子を捕獲しておく領域が存在します。上記のプレコア変異はコア抗原のアミノ酸配列には影響しません(図3)。

4 HBV ゲノタイプ

レベルB

HBVはその塩基配列の相同性から、AからHまでの八つのゲノタイプに分類されます(図5)。日本は大半(約85%)がゲノタイプCで、残りはゲノタイプBが約12%、ゲノタイプAは2%前後