

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

高齢者への PEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用療法について

研究分担者 野村秀幸 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 診療部長

研究要旨:2011年12月から2012年8月までにPEG-IFN/RBV+TVR 3剤併用療法を開始した298例中、66歳以上の77例について検討した。治療は12週間3剤併用治療を行い、続いて12週間PEG-IFN/RBV治療を行う標準投与を行った。全体のSVR-4は78%であった。前治療別のSVR4率は、初回治療94%、再燃例97%、無効例53%であった。IL28B (rs8099917) 別のSVR4率はTT群86%、TG/GG群56%であった。開始時のTVR投与量別のSVR4率は、通常投与量群85%、減量投与量群75%であったが、有意差はなかった。副作用中止は、16.8%であった。66歳以上の患者へは、副作用中止がなく完遂治療が行えれば治療効果が良好であるので、効果および副作用などを十分に説明し、慎重投与を行うべきである。

共同研究者

谷本博徳 新小倉病院肝臓内科医長
山下信行 新小倉病院肝臓内科部長
林純 九州大学病院総合診療科

A. 研究目的

C型肝炎のインターフェロン(IFN)治療は、1992年からIFN単剤治療が開始された。しかし、1型・高ウイルス量患者では、著効率(sustained virological response: SVR)は約10%以下であった。2004年12月よりペグインターフェロン+リバビリン(PEG-IFN/RBV)併用療法が開始され、高ウイルス量患者のSVR率は1型で約50%、2型では約85%と向上した。1型・高ウイルス量患者においては12週目までにHCV RNAが陰性化しない場合は、再燃を抑制するために、48週間治療から治療期間を延長した72週間治療が行われた。SVR率は、60%に近づいてきたが、72週間治療の治療期間の短縮、治療効果の向上が待たれた。2011年11月から、PEG-IFN/RBV治療にテラプレビル(TVR)を加えた3剤併用療法が開始され治療期間は24週間と短縮され、治療効果も約73%と向上した。今回我々は、66歳以上の高齢者へのPEG-IFN/RBV/TVR 3剤併用療法を行い、その効果について多施設間で検討したので報告する。

B. 研究方法

1) 対象:2011年12月から2012年8月までに九州大学関連病院肝疾患研究会(Kyushu University Liver Disease Study: KULDS)に登録された、1型・高ウイルス患者298例を対象とした。男性145例、

女性153例、平均年齢は58.8歳であった。このうち66歳以上の高齢者77例(26%)について検討した。68例がSVR-4の判定可能であった。

2) 治療方法

PEG-IFN/RBV/TVRは、PEG-IFNとしてPegIntron(80 μ gから100 μ g)を用いて週1回24週間皮下注を行い、Rebetol(400mgから800mg)を毎日24週間経口投与し、Teravic(1500mgから2250mg)を毎日12週間経口投与した。

インフォームドコンセント

今研究開始前に、各病院の研究審査委員会の承認を得た。患者へは、登録時に今研究について十分に説明し、承諾を得た。

C. 研究結果

1) 高齢者(66歳以上)の背景因子:
66歳以上の高齢者は、年齢、G-GTP値が高くeGFR値、Hb値、血小板数が有意に低かった。だが、1500mg投与群が多く、Hb値の減少量、クレアチニンの上昇量は65歳以下の患者と比べて差がなかった。

2) 治療効果:

高齢者の前治療効果別のHCV RNA陰性化とSVR-4は、65歳以下と同様であった。SVR-4率は、75%であった。前治療別では、初回治療例、再燃例、無効例の2週目、4週目、6週目、8週目のHCV RNAの陰性化は、それぞれ2週目(19%, 19%, 13%)、4週目(69%, 72%, 60%)、6週目(87%, 94%, 71%)、8週目(88%, 94%, 93%)であった。全体を通して、HCV RNAの陰性化は、初回治療例、再燃例はほとんど同率であった。無効例は6週までは

初回治療例、再燃例に比べ低いものの 8 週目には同率であった。SVR-4 は 94%, 97%, 53%であった。SVR は SVR-4 より数%程度低下すると考えても、初回治療例と無効例の SVR-4 は高かった。これは、RBV、TVR の減量や皮疹への対応が早期から十分に対応できたためと、今回の検討では、66 歳以上の患者に対しては、副作用について十分に説明を行い、担当医が治療可能であると判断した患者が多く含まれていたため、治療中止例が減少し、完遂例が多かったことによると思われる。

3) IL28B (rs8099917) 別の検討：
IL28B 別の検討では、TT 群と TG/GG 群の 2 週目、4 週目、6 週目、8 週目、12 週目の HCV RNA の陰性化は、それぞれ 2 週目 (16%, 13%)、4 週目 (77%, 44%)、6 週目 (92%, 73%)、8 週目 (94%, 87%)、12 週目 (98%, 98%) であった。全体を通して、HCV RNA の陰性化は、8 週目までは TT 群は TG/GG 群に比べ高かったが、12 週目には同率であった。SVR-4 は 86%, 56%で、TT 群が TG/GG 群に比べ有意に高かった。

4) 1500mg の減量投与：
治療開始時に 1500mg での減量投与群は、71%であった。高齢者に対しては、一応 1500mg の減量投与が基準投与量であったため多かったものと思われる。経時的な HCV RNA の陰性化では、減量投与群と通常投与群との差はなかったが、SVR4 では通常投与群が 85%で減量投与群の 75%に比べ高かった。

D. 考察

高齢者への PEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用療法は、治療中の HCV RNA の陰性化は、若年者に比べ 8 週目まで低いものの、12 週目には 98%となった。SVR-4 は若年者に比べ低いものの 78%と非常に高かった。特に、初回治療群、再燃例の治療効果は極めて高かった。しかし、高齢者においては副作用中止症例が若年者に比べやや高いので慎重投与が必要である。また、安全な治療を進める上でも、治療前には治療効果、副作用について十分に説明をして、慎重な投与が必要であると思われる。

E. 結論

肝組織が F0-2 で肝障害の進展が軽度で、IL28B が TT 群で、PEG-IFN および RBV が十分量投与可能で、完遂できれば SVR-4 は高い。高齢者は若年者に比べ副作用中止例も多いので、慎重な投与が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Oohashi S, Nishiura S. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin *Hepatology Research* 2012; 42: 241-247.

2) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 1461-1466.

3) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. *J Infect Chemother.* 2013(in press).

4) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma of patients with chronic hepatitis C: A prospective, multicenter study *J Hepatol* 2013 (in pres).

5) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J; The Kyushu University Liver Disease Study Group. An inadequate dose of ribavirin is related to virological relapse by chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Infect Chemother* 2012; 18: 689-697.

6) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 2012; 42: 958-965.

7) Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H,

Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; the Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res.* 2012; 42: 33-41

2. 学会発表

1) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J : Impact of pegylated interferon α 2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C patients with histology of hepatocellular carcinoma: Results from the Kyushu University Liver Disease Study . EASL (Barcelona) , 2012.

2) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J : IComplete hepatitis C virus elimination during pegylated interferon α 2b and ribavirin treatment reduces the risk of progression to hepatocellular carcinoma: Results from the Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) . EASL (Barcelona) , 2012.

3) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J : Age is the most important risk of hepatocellular carcinoma of sustained virological responders to treatment for chronic hepatitis C: Results from the Kyushu University Liver Disease Study . EASL (Barcelona) , 2012.

4) Nakamuta M, Kohjima M, Ohishi Y, Fukushima N, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Nakamura M, Ishibashi H, Honda A, Matsuzaki Y, Nozaki Y, Nakajima A, Nomura H, Enjoji M : Roles of a choline uptake transporter, the organic cation transporter 1 (OCT1), in pathogenesis of primary biliary cirrhosis: OCT1 expression and its single-nucleotide polymorphism. EASL (Barcelona) , 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

テラプレビル三剤併用療法による腎機能障害の検討

研究分担者 井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻
人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 准教授

研究要旨：1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン三剤併用療法では皮膚症状、貧血に加えて血清クレアチニン上昇と高尿酸血症が新たな問題となっている。本研究では、当院にてテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン三剤併用療法を導入したC型慢性肝炎患者34例（平均年齢55.6歳，男性18例）における有害事象，特に腎機能障害および高尿酸血症について解析した。皮膚症状は16例（47.0%），貧血は全例（100%），腎機能障害は6例（17.6%）で認められた。腎機能障害を認めた6例においてテラプレビルの用量および投与方法に差はなかった。高尿酸血症は27例（79.4%）に認め，投与1日目よりeGFRの低下と血清尿酸値上昇を認めた。高尿酸血症をみとめた症例では尿酸排泄が低下しており，飲水負荷・輸液あるいは尿酸産生阻害薬の内服によって血清尿酸値を改善させるとeGFRも改善した。テラプレビル三剤併用治療に伴う腎機能障害は早期に発現し，排泄低下型の高尿酸血症を誘導すること，また高尿酸血症の存在が腎機能障害をさらに増悪させている可能性が示唆された。従って，飲水負荷・補液とともに早期に尿酸産生阻害薬による高尿酸血症の治療を実施することが腎機能障害の改善に有用と考えられた。

共同研究者

熊谷公太郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学
桶谷 眞	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 光学医療診療部 講師
宇都浩文	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 講師
森内昭博	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 消化器内科 助教
玉井 努	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 消化器内科 特任助教
大野香織	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学
大重彰彦	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

1型高ウイルス量のいわゆる難治性のC型慢性肝炎に対して，HCVプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルを用いたペグインターフェロンとリバビリンの三剤併用療法が承認され，その高い抗ウイルス効果が期待されている。テラプレビル三剤併用療法では，第三相臨床試験の段階から皮膚症状，特に重篤な薬疹およびペグインターフェロン+リバビリン併用治療で認められる貧血の増強について注意喚起されていた。しかし，承認後に実施されている市販後調査では，皮膚症状と貧血に加えて，テラプレビル三剤併用療法導入早期に認められる血清クレアチニン上昇と高尿酸血症が新たに注意すべき有害事象として問題となっている。本研究では，テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン三剤併用療法における有害事象，特に腎機能障害および高尿酸血症に着目して解析した。

B. 研究方法

当科においてHCVセロタイプ1あるいは遺伝子型

1b, 高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者でテラプレビル + ペグインターフェロン + リバビリン三剤併用療法を導入した 34 例を対象として下記の項目について検討した。

1. 臨床背景
2. テラプレビルの用量および投与方法
3. 投与開始 1 週および 4 週後の HCV 消失率
4. 有害事象の発現率
5. 腎機能障害 (eGFR < 50 ml/min/1.73 m²) および高尿酸血症 (> 7mg/dL) の出現頻度, 出現時期
6. 高尿酸血症例における
 - ① テラプレビルの用量および投与方法
 - ② 尿中尿酸排泄量および尿酸クリアランス
 - ③ 飲水負荷・補液または痛風治療薬の eGFR に及ぼす影響

C. 研究結果

1. 平均年齢 55.6 歳, 男性 : 女性 = 18 例 : 16 例, 初回 : 再燃 : 無効 = 19 例 : 9 例 : 6 例であった。
2. テラプレビルの用量および投与方法は 1500 mg 分 2 : 1500mg 分 3 : 2250mg 分 3 = 13 例 : 10 例 : 11 例であった。
3. 投与開始 1 週後の HCV 消失率は 8.8% (3 例), 4 週後の HCV 消失率は 4 週以降まで観察可能であった 29 例中 22 例, 75.9% であった。
4. 皮膚症状は 16 例 (47.0%), 貧血は全例 (100%), 腎機能障害は 6 例 (17.6%) で認められた。
5. 腎機能障害を認めた 6 例全例, 投与前 eGFR > 50 ml/min/1.73m² で, テラプレビル 1500 mg 分 2 : 1500mg 分 3 : 2250mg 分 3 = 3 例 : 1 例 : 2 例と投与方法に差はなかった。一方, 高尿酸血症は 34 例中 27 例 (79.4%) でみられた。投与 1 日目より eGFR は低下し, 血清尿酸値も投与 1 日目より上昇し, 3 日目にピークとなった。
6. 高尿酸血症を呈した 27 例では:
 - i) テラプレビル 1500 mg 分 2 : 1500mg 分 3 : 2250mg 分 3 = 11 例 : 8 例 : 8 例と投与方法に差はなかった。
 - ii) 7 例で尿中尿酸排泄量および尿酸クリアラ

ンスを評価したところ, 尿酸排泄低下型 6 例, 混合型 1 例であった。

- iii) 飲水負荷・補液または尿酸産生阻害薬 (アロプリノール) 内服によって血清尿酸値が改善すると eGFR も改善した。

D. 考 察

当科においてテラプレビル三剤併用療法を導入した 34 例について有効性および有害事象, 特に腎機能障害および高尿酸血症について検討した。治療 4 週後の HCV 消失率は 75.9% と良好で, その高い有効率が考えられた。一方, 皮膚症状は約半数に発現し, 貧血は全例に認められた。高尿酸血症は 34 例中 27 例と約 80% の症例に発現し, 腎機能障害は 6 例と 20% 弱の症例に認められた。高尿酸血症および腎機能障害は治療導入早期からみとめられたが, 飲水負荷・輸液, あるいは尿酸産生阻害薬の投与によって血清尿酸値が低下すると腎機能も改善した。以上のことから, テラプレビルによる直接的な腎機能障害に加えて高尿酸血症が腎機能障害を増悪している可能性が考えられた。従って, テラプレビル三剤併用療法導入早期には腎機能と共に血清尿酸値も注意深く観察し, 飲水負荷・輸液に加えて高尿酸血症に対する治療を早期に実施することが, テラプレビル三剤併用療法における腎保護に重要と考えられた。

E. 結 論

三剤併用療法における早期の抗ウイルス効果は良好であるが, 皮膚症状, 貧血, 腎機能障害などの有害事象も高率に発現した。テラプレビル三剤併用治療に伴う腎機能障害は早期に発現し, 排泄低下型の高尿酸血症を誘導すること, また高尿酸血症の存在が腎機能障害をさらに増悪させている可能性が示唆された。従って, 飲水負荷・補液, 尿酸産生阻害薬による高尿酸血症の治療は, 腎機能障害の改善に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Imakiire K, Uto H, Sato Y, Sasaki F, Mawatari S, Ido A, Shimoda K, Hayashi K, Stuver SO, Ito Y, Okanoue T, Tsubouchi H. Difference in serum complement component C4a levels between hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels or chronic hepatitis C. *Mol Med Rep* 2012; 6: 259-264.
- (2) Tsubouchi N, Uto H, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Hayashi K, Kusumoto K, Shimoda K, Stuver SO, Tsubouchi H. Impact of antibody to hepatitis B core antigen on the clinical course of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan: A community-based cohort study. *Hepato Res.* 2013 Feb 18. doi: 10.1111/hepr.12075. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- (1) 熊谷公太郎, 井戸章雄, 坪内博仁. シンポジウム 1
C 型肝炎治療の最前線 「当科における
PEG-IFN/Ribavirin/Teraprevir 三剤併用療法の現況

と有害事象の検討」. 第 99 回日本消化器病学会総
会, 2013 年 3 月 (鹿児島)

- (2) 大野香織, 熊谷公太郎, 豊倉恵理子, 梶一晃, 村
岡良朗, 大重彰彦, 小田耕平, 吉嶺陽造, 今中大,
馬渡誠一, 玉井努, 森内昭博, 野崎剛, 宇都浩文,
桶谷眞, 井戸章雄, 坪内博仁. 「PEG-IFN/Ribavirin
/Teraprevir 三剤併用療法に伴う高尿酸血症と腎機
能障害の関係とその対策」. 第 99 回日本消化器病学
会総会, 2013 年 3 月 (鹿児島)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

血清 ALT 値正常 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の発がん抑制効果について

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨：Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された C 型慢性肝疾患 4640 例のうち、ALT 値 40IU/L 以下の 809 例（平均年齢 56.7 歳、男性 269 例、女性 540 例、平均血小板数は 18.8 万）を対象とし、肝発癌に關与する因子ならびに抗ウイルス療法による発癌抑制効果について検討した。平均観察期間は 36.2 カ月であった。NALT (ALT \leq 40IU/L) 症例における Cox 比例ハザードモデルにおける検討では、肝発癌に關与する有意な危険因子は、年齢(65 歳以上)、性別(男性)、治療効果(NR)であった。PNALT (ALT \leq 40IU/L) における発癌に關与する単変量解析では、年齢、性別、血小板値、治療効果が有意な因子であり、NALT (ALT \leq 40IU/L) における解析結果とほぼ同様であったが、PNALT (ALT \leq 30IU/L) では、発癌は 1 例のみであり、発癌に關与する有意な因子を認めなかった。以上より、ALT 正常 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の Responder では肝発癌が抑制され、ALT 正常 C 型肝炎は治療対象として妥当であることが示された。但し、PNALT (ALT \leq 30IU/L) の治療適応については慎重に判断すべきであると考えられた。

共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

原田直毅 大阪大学消化器内科学

する因子ならびに抗ウイルス療法による発癌抑制効果について検討した。

B. 研究方法

大阪大学ならびに関連施設において、2004 年 12 月から 2009 年 12 月に Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された C 型慢性肝疾患 4640 例のうち、ALT 値 40IU/L 以下の 809 例を解析対象とした。平均年齢は 56.7 歳、男性 269 例、女性 540 例、平均血小板数は 18.8 万、PEG-IFN/RBV 併用療法開始からの平均観察期間は 36.2 カ月であった。また、PNALT (\leq 40IU/L) 431 例、PNALT (\leq 30IU/L) 176 例についても解析を行った。累積発癌率、肝発癌に關与する因子は、Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定を用いて検討した。

A. 研究目的

近年、ALT 正常(normal ALT; NALT)の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果が ALT 上昇例に対する治療効果と同等であることが報告され (Zeuzem S. Gastroenterology 2004)、N-ALT C 型慢性肝炎症例が治療対象とされるようになった。

抗ウイルス療法により C 型肝炎における肝線維化進展や肝発癌が抑制されることは明らかになっているが、NALT 症例における抗ウイルス療法の肝発癌抑制効果に関するまとまった報告はない。今回、NALT 症例ならびに ALT 持続正常 (persistently normal ALT; PNALT、半年間で 1 カ月以上の間隔をおいた 2-3 回検査で全て ALT 正常) 症例における肝発癌に關与

C. 研究結果

1. NALT における検討

PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した NALT

(ALT≤40IU/L)症例の検討では、平均観察期間36.2±16.5ヶ月で1.4%(11/809)に発癌を認めた。肝発癌症例11例中、65歳以上の症例が7例、男性が7例、NR症例が7例と高齢、男性、NR症例に発癌が多く認められた。Cox 比例ハザードモデルにおける検討では、肝発癌に關与する有意な危険因子は、年齢(65歳以上 vs. 60歳未満: HR 6.03, p=0.03)、性別(男性 vs. 女性: HR 3.91, p=0.03)、治療効果(SVR vs. NR: HR 0.16, p=0.01)(Relapse vs. NR: HR 0.11, p=0.04)であった。

2. PNALT における検討

PNALT (ALT≤40IU/L)における発癌に關与する単変量解析では、年齢、性別、血小板値、治療効果が有意な因子であり、NALT (ALT≤40IU/L)における解析結果とほぼ同様であった。PNALT (30<ALT≤40IU/L)における発癌に關与する単変量解析では、性別、治療効果が有意な因子であったが、PNALT (ALT≤30IU/L)では、発癌は1例のみであり、発癌に關与する有意な因子を認めなかった。

D. 考察

NALT 例に対する Peg-IFN/RBV 併用療法においてウイルス学的著効例では、無効例に比して発癌率は有意に低率であった。発癌抑制の観点から、NALT 例、特に高齢者、男性は治療対象となりうることを示唆された。一方、PNALT (ALT≤30IU/L)の治療適応については慎重に判断すべきであると考えられた。

E. 結論

ALT 正常 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の Responder では肝発癌が抑制され、治療対象として妥当であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表:

1. 論文発表:

1) Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, Takehara T. Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: A causal link between apoptosis and carcinogenesis. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):92-100.

2) 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 Mar;47(3):334-42.

2. 学会発表:

1) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “C 型肝炎に対する第 2 世代 Protease 阻害剤 (TMC435, MK-7009) の治療効果と安全性について” シンポジウム「C 型肝炎の最新治療」第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢) 2012

2) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎. “新薬を踏まえた C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法 - 肝発癌抑制の見地から -” ワークショップ「C 型肝炎における臨床背景の違いと治療法選択の現状と展開」第 48 回

日本肝臓学会総会（金沢）2012

- 3) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “C 型肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法における IL28B 遺伝子多型の意義” シンポジウム「C型肝炎治療の最前線」第16回日本肝臓学会大会、第 54 回日本消化器病学会大会(神戸) 2012

H. 知的所有権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

HCV 関連肝発癌に関係する SNP の検討 に関する研究

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨:C型肝炎ウイルス(HCV)関連肝発癌に DEPDC5 と MICA の SNP が関係することが GWAS による研究成果として報告されている。2つの SNP の HCV 関連肝発癌における関与を確認するため、431例の HCV 感染患者(肝癌 60例)の IL28B、ITPA、DEPDC5、MICA の SNP を測定し、肝癌の有無との関係を検討した。性別、年齢、インターフェロン(IFN)治療効果が肝癌発症と有意に関係することを確認したが、検討した5つの SNP はどれも肝発癌と有意な関係を確認できなかった。多変量解析では性別と年齢 60歳以上が独立して肝発癌と関係していることが示された。60歳以上患者を男女別に検討すると、60歳以上の女性で DEPDC5 の SNP と肝癌の関係は $p=0.1030$ であり、関係があることが示唆された。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)感染患者における肝発癌には、性別、年齢、インターフェロン(IFN)治療効果、肝線維化などの因子が関与することが報告されている。これらの因子を参考にして肝発癌リスクが高く、治療の必要性が高い患者を絞り込むことが可能である。また肝発癌のリスクに応じて肝癌スクリーニングの頻度などを決定することができる。

最近 GWAS を用いて HCV 関連肝発癌に DEPDC5 と MICA の 2つの SNP が関係することが報告された。DEPDC5 の SNP (rs1012068)はオッズ比 1.75 ($p=1.27 \times 10^{-13}$) であり (Miki D, et al. Nat Genet 2011 ; 43 : 797)、MICA の SNP (rs2596542)はオッズ比 1.39 ($p=4.21 \times 10^{-13}$) (Kumar V, et al. Nat Genet 2011 ; 43 : 455) であり、ともにオッズ比が低いため、今後肝発癌との関係を確認するとともに、肝発癌リスクの高い患者の絞り込みにどの程度有用であるか、検討する必要がある。

本研究では HCV 関連肝発癌に DEPDC5

と MICA の 2つの SNP が関係するかどうか確認するために、431例の HCV 感染患者(肝癌 60例)の IL28B、ITPA、DEPDC5、MICA の SNP を測定し、肝癌の有無との関係を検討した。

B. 研究方法

(1)対象

2010年3月より2012年8月までに藤田保健衛生大学病院に通院していた HCV 感染患者 431例とした。そのうち肝癌症例 60例、IFN 治療にて sustained virological response (SVR)となっている患者は 127例であった。男 225例、女 206例で、年齢は 60.7 ± 12.0 歳であった。

(2)方法

全血からゲノム DNA を抽出し、それぞれの SNP に対応するアレル識別用蛍光プライマー (FAM と VIC) を用いて PCR を施行後、蛍光を測定し、存在するアレルを決定した (ABI 社)。IL28B (rs8099917、rs12979860)、ITPA (rs1127354)、DEPDC5 (rs1012068)、MICA (rs2596542)の 5つの SNP について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析については藤田保健衛生大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て、患者からは文書による同意を得たうえで行った。

C. 研究結果

性別、年齢、ジェノタイプ、治療効果と IL28B、ITPA、MICA、DEPDC5 の SNP と肝臓との関係を検討した。そのうち性別(男/女:17.5%/10.7%、 $p=0.0414$)、年齢(肝臓あり/なし:70.6±6.8/59.1±20.2、 $p<0.0001$)、治療効果(SVR/その他:7.9%/16.4%、 $p=0.0191$)が肝臓発症と有意に関係していたが、検討した5つのSNPで肝臓の有無と関連していたものはなかった。多変量解析をすると男性(オッズ比2.13、95%信頼区間1.18-3.83、 $p=0.0117$)と年齢60歳以上(オッズ比21.68、95%信頼区間5.19-90.61、 $p<0.0001$)が選択された。

60歳以上の男女別にMICAとDEPDC5のSNPと肝臓との関連を検討すると60歳以上の女性でrs1012068(DEPDC5)が(TT/TG&GG:12.7%/23.7%、 $p=0.1030$)がやや傾向に近い結果がみられた。

D. 考察

今回のHCV感染患者431例(肝臓60例)の検討では、MICAとDEPDC5のSNPと肝臓との関連は示すことができなかった。しかし60歳以上の女性でDEPDC5と肝臓の関連についてやや傾向に近い結果が得られた。

本検討では症例数が431例、肝臓症例も60例と少なかったため、統計学的な検出力が足らなかった可能性がある。またIFN治療によりSVRとなった患者が127例と多数

含まれており、肝臓発症例が少なくなっていることも検出力を低下させている可能性がある。

E. 結論

検討した5つのSNPで肝臓の有無と関連していたものはなかった。しかし男性と年齢60歳以上が肝臓発症と関連していることが確認された。症例の偏りと症例不足によりSNPと肝臓の関連が示せなかった可能性があるため、今後症例を増やして検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J Gastroenterol 2012 Dec 15.
2. 中野若香菜, 池夏希, 石渡朝子, 伊藤広子, 菱田麻由佳, 伊藤志歩, 花下順子, 池田綾子, 原田雅生, 川部直人, 橋本千樹, 吉岡健太郎. C型肝硬変患者に対する分岐鎖アミノ酸製剤によるlate evening snackを含む栄養管理の長期効果. 栄養評価と治療 2020;29(4):357-363.
3. Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? Hepatol Res 2012;42(3):233-40.
4. Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami Nakano M, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination

therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. J Med Virol 2012;84(3):438-44.

2. 学会発表

1. Harata M, Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Ohki M. Liver stiffness increases with age and correlates with development of hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. The 10th JSH Single Topic Conference “Hepatitis C: Best Practice Based on Science” Tokyo 2012.11.21-22.

2. 原田雅生・川部直人・吉岡健太郎 : HCV 感染者における ARFI による肝硬度測定の有用性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会 (JDDW2012) ワークショップ神戸 2012.10.10~13

3. 川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・有馬裕子・吉岡健太郎 : 進行肝細胞癌に対するシスプラチン動注を併用した TACE の有効性と安全性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会(JDDW2012) 神戸 2012.10.10~13

4. 土居崎正雄・片野義明・本田隆・林和彦・石上雅敏・石川哲也・中野功・浦野文博・吉岡健太郎・豊田秀徳・熊田卓・山口丈夫・春田純一・後藤秀実 : late responder に対するペグインターフェロン $\alpha 2b$ ・リバビリン 72 週投与の治療効果と core と ISDR 変異. IL28B 一塩基多型の関連についての検討 第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 金沢 2012.6.7-8

5. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎 : C 型肝硬変に対するインターフェロン治療の工夫. 第 48 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 金沢 2012.6.7-8

6. 有馬裕子・橋本千樹・吉岡健太郎・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・市野直浩・刑部恵介・西川徹 : 肝硬度による C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果予測. 第 48 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 金沢 2012.6.7-8

7. 西川徹・吉岡健太郎・橋本千樹・川部直人・原田雅生・市野直浩・刑部恵介・加藤美穂・杉山博子・青山和佳奈 : HCV 感染症における VTTQ による肝線維化評価 JSUM2012 日本超音波医学会第 85 回学術集会 一般口演東京 2012.5.25~27

8. 嶋崎宏明・有馬裕子・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎・刑部恵介・市野直浩・西川徹 : C 型慢性肝炎における ARFI による肝線維化評価 第 98 回日本消化器病学会総会 一般演題東京 2012.4.19-21

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

ラジオ波治療における肝機能維持のための肝炎制御の意義

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部附属病院 肝疾患相談センター 診療教授

研究要旨：ラジオ波焼灼療法(RFA)は外科的治療と比較し非侵襲的な治療法であり、一般的に肝機能に及ぼす影響は軽微であると考えられているが、繰り返し治療が肝機能に及ぼす影響や長期的な肝機能に関する報告は少ない。RFA 後の肝機能については肝炎因子(活動性肝炎の持続)、腫瘍因子(腫瘍増大)、治療因子(追加治療)などさまざまな因子が関わるため、それらの因子について整理した上で C 型肝細胞癌に対する RFA 後の長期的な肝機能について解析を行なった。対象：RFA を行った C 型肝炎関連肝細胞癌176例。肝炎制御群：IFN 治療 SVR 後 6 ヶ月以上経過後に RFA を施行した 15 名。慢性活動性肝炎群で RFA を施行した 161 名に分類し、両群における治療後の肝機能増悪についての解析を行なった。肝機能増悪は Child-Pugh score (CPscore) 2 点以上悪化した場合と定義した。結果：① RFA 治療後、CP score 2 点以上増悪に影響する因子に関する単変量解析では、CPscore、総ビリルビン値、プロトロンビン時間、血小板値、AST 値、ALT 値、が Cpscore 2 点以上増悪することに寄与する因子であった。多変量解析では Child-Pugh クラス、血小板数、AST が独立した因子として抽出された。②Child A 症例での 2 群の比較では、慢性活動性肝炎群では、RFA 後の経過により肝機能は増悪するが、背景肝が SVR の症例では、繰り返し治療によっても肝機能の増悪はなかった。③RFA 後の血清アルブミンの変化：4 年以上経過した症例で、治療を繰り返すことにより、慢性活動性肝炎群では、アルブミンが次第に低下したが、SVR 症例群では有意な低下がなかった。RFA に伴う肝機能低下は背景肝の肝炎や肝癌の腫瘍因子によるもので、RFA によるものではないことが明らかになった。背景肝治療の制御は肝発癌を予防するのみならず、治療に伴う肝機能低下を防ぎ長期的予後の向上が期待されることが示唆された。

共同研究者

本田浩一 大分大学医学部消化器内科 助教

A. 研究目的

ラジオ波焼灼療法(RFA)は外科的治療と比較し非侵襲的な治療法であり、一般的に肝機能に及ぼす影響は軽微であると考えられているが、繰り返し治療が肝機能に及ぼす影響や長期的な肝機能に関する報告は少ない。RFA 後の肝機能については肝炎因子(活動性肝炎の持続)、腫瘍因子(腫瘍増大)、治療因子(追加治療)などさまざまな因子が関わるため、それらの因子について整理した上で C 型肝細胞癌に対する RFA 後の長期的な肝機能について解析を行なった。

B. 研究方法

2002 年 1 月～2010 年 12 月に RFA を施行した 479 名のうち C 型肝炎関連肝癌 176 名を対象とした。平均年齢 70.8 ± 7.2 歳、M/F:100/76、CP score(点) 5/6/7/8/9: 109/35/22/ 9/1、平均腫瘍:20.0 ± 7.2 mm、治療腫瘍数:100/53/18/5。肝炎制御群：IFN 治療 SVR 後 6 ヶ月以上経過後に RFA を施行した 15 名。慢性活動性肝炎群 161 名を対象とした。RFA による局所制御が不可能になった場合や RFA 後 IFN 治療を開始した場合は観察を終了した。検討項目①Child-Pugh Score が 2 以上悪化した群と 2 以上の悪化を認めなかった群の比較。②RFA 後の肝機能低下に寄与する因子の検討。③肝炎制御の有無によるアルブミン値の推移。

C. 研究結果

1. RFA 治療後, Child-Pugh score 2 点以上増悪に影響する因子: 単変量解析では, CPscore, 総ビリルビン値, プロトロンビン時間, 血小板値, AST 値, ALT 値, が CP score が2点以上増悪することに寄与する因子であった. SVR 症例からの増悪例はなかったため, 解析の変数には入れていない. 多変量解析では Child-Pugh クラス, 血小板数, AST が治療後の肝機能増悪に寄与する独立した因子として抽出された(表).

表 RFA後肝機能悪化(Child Pugh Score 2以上増悪)に寄与する因子の検討(多変量解析)

Variable	Hazzard ratio	95%CI	P-value
Child-Pugh class (B vs A)	5.86	2.93-11.7	0.000
Platelet count ($10^4/\mu\text{l}$) (<10 vs ≥ 10)	3.83	1.77-8.32	0.001
AST (IU/L) (≥ 40 vs <40)	11.7	2.46-55.4	0.002
ALT (IU/L) (≥ 35 vs <35)	1.06	0.44-2.53	0.897

2. Child-Pugh クラスでは ChildB であることが治療後の肝機能増悪に影響するため, 肝機能の良好な Child A 症例と背景をそろえ解析を行った. その結果, 肝機能良好群において, 慢性活動性肝炎群では, RFA 後の経過中, 肝機能は増悪するが, 背景肝が SVR の症例では, 繰り返し治療によっても肝機能の増悪はなかった(図).

Cumulative proportion(%)

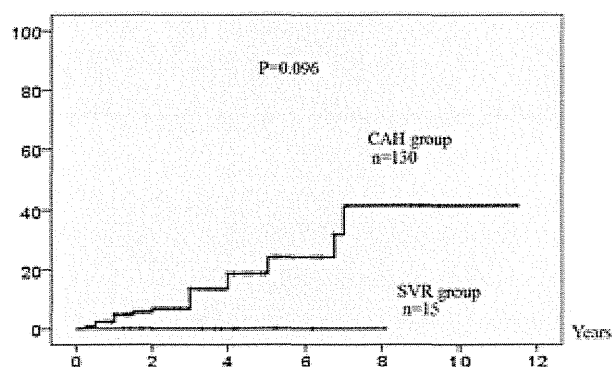


図 累積肝機能悪化(Child-Pugh Score2以上悪化)率
Child-Pugh A group (n=145)での比較

また, ChildB 症例でも同様の傾向であったが, SVR 例が少数例であったため, 今後の検討課題である.

3. RFA 後の血清アルブミンの変化については検討では, 4年以上経過した症例で, 治療を繰り返すことにより, 慢性活動性肝炎群では, アルブミンが次第に低下したが, SVR 症例群では有意に低下がなかった.

D. 考察

C 型肝細胞癌の長期生存を得るためには, 肝癌の局所制御能の向上と異所性再発予防が重要である. 近年,

画像診断の向上とともに, 小肝細胞癌に対する局所治療としての RFA の局所制御能は向上している. また, IFN により HCV が排除されると, 異所性再発が抑制されることが知られている. 一方, 肝細胞癌の長期生存例では肝機能良好例が多く, 肝機能機能維持が長期生存に持込むためには重要である.

局所制御能が著しく向上した RFA は侵襲の少ない治療法と考えられているが, 長期に繰り返すと肝機能は悪化し, 治療の継続が困難に症例が存在する. しかし, 肝機能増悪については腫瘍因子や治療開始時の背景肝の肝機能, 慢性炎症の存在, 治療回数など様々な因子が存在する. そのため, 肝機能増悪に対する RFA の影響については不明である. 今回背景をそろえ, さらに SVR 症例での肝細胞癌発症例(肝炎制御例)と慢性肝炎が持続している症例(肝炎持続例)の 2 群に対して, RFA の影響について検討した. その結果, SVR 症例に発症した肝細胞癌では治療後の肝機能増悪例はなく, RFA による肝への影響は極めて軽微であることが示唆された. また, 既に肝機能低下を来している症例では, 治療(RFA)によりさらに肝機能低下が進行することが明らかになった. 肝細胞癌治療後の肝機能低下は背景肝の肝炎の進展が大きな原因であることが明らかになった. 肝癌治療における肝炎治療は発癌予防だけではなく, 繰り返し治療に伴う肝機能低下を予防し, 長期生存に貢献する可能性があることが示唆された.

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 本田浩一 他: ウイルス肝炎制御例におけるラジオ波焼灼療法が肝機能に及ぼす影響に関する検討. 第48回日本肝臓病学会総会. オープンワークショップ. 金沢. 2012. 6

2. 論文発表なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし.

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

太字のみ研究成果の刊行物として記載

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
芥田憲夫 熊田博光	肝疾患治療薬	高久史磨	治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント2012	じほう	東京	2012	532-537
熊田博光	診療ガイドライン up-to-date	熊田博光	厚生労働省C型肝炎・B型肝炎	メディカルレビュー社	大阪	2012	413-419
熊田博光	序文	熊田博光	インフォームドコンセントのための図説シリーズ	医薬ジャーナル社	大阪	2012	28-31
光吉博則、 岡上 武	1.C型慢性肝炎の治療	日本鉄バイオサイエンス学会	慢性肝疾患における鉄毒性と除鉄治療～C型慢性肝炎を中心に～。	医薬ジャーナル社	東京	2012	92-98
泉 並木		泉 並木	肝臓病診療ゴールデンハンドブック	南江堂	東京	2012	
土谷 薫、 泉 並木	肝癌の画像診断	林紀夫、 日比紀文、 上西紀夫、 下瀬川徹	Annual Review 消化器2013	中外医学社	東京	2013	148-157
泉 並木	ペグインターフェロン・リバビリン併用療法効果を予測する方法はありますか？	泉並木、 黒崎雅之	すべての内科医に役立つ肝疾患なるほどQ&A	羊土社	東京	2011	83-87
茶山一彰	"特集 非B非C型肝炎敵ー最新の知見 わが国における非B非C型肝炎の実態 (8) 非B非C型肝炎のリスクの因子		臨牀消化器内科 2012	日本メディカルセンター	東京都	2012	587-593
茶山一彰	1.総論：ウイルス肝炎・肝癌に関する最新状況	黒川 清	BIO Clinica	北隆館	東京都	2012	16-17
茶山一彰	B型肝炎に関する最近の話題		広島市内科医会報			2012	7-10
大石和佳、 茶山一彰	B型肝炎に対する新薬開発の最新情報	大畑 秀穂	医学のあゆみ	医歯薬出版	東京都	2012	460-464
茶山一彰	特集 C型肝炎治療の最前線 5.テラプレビル耐性変異		臨牀消化器内科	日本メディカルセンター		2012	1445-1451

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
茶山一彰, 大石和佳	特集 消化器疾患の話題 B型肝炎		MEDICAMENT NEWS	ライフ・サイエンス	東京都	2012	8-9
茶山一彰, 大石和佳	B型肝炎治療の長期展望:新規抗ウイルス薬など	坂本直哉	肝胆膵	アークメディア		2012	755-762
吉岡健太郎 橋本千樹 川部直人 原田雅生 西 川徹 市野直浩 刑部恵介	Fibroscanによる線維化診断と発癌予測	工藤正俊	肝胆膵	アークメディア	東京	2012	1029-1034
川部直人 橋本千樹 原田雅生 有馬裕子 西 川徹 吉岡健太郎	C型慢性肝炎における肝線維化推定と抗ウイルス治療	林紀夫	臨床消化器内科	日本メデイカルセンター	東京	2012	1467-1474
清家正隆	分岐鎖アミノ酸による脂肪酸代謝改善作用	市田隆文	肝がん・肝硬変に対する栄養療法の新時代	アークメディア	東京	2012	10-15

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
<u>Kumada H</u> , Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tubouchi H, Hayashi N.	Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.	J Hepatol	56	78-84	2012
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Koyabashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, <u>Kumada H</u> .	Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment.	Intervirolgy	55	417-425	2012
<u>Chayama K</u> , Takahashi S, <u>Toyota J</u> , Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, F McPhee, E Hughes, <u>Kumada H</u> .	Dual Therapy with the Nonstructural Protein 5A Inhibitor, Daclatasvir, and the Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor, Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Null Responders.	Hepatology	55	742-478	2012
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, <u>Kumada H</u> .	Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy.	Intervirolgy	55(3)	231-241	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .	Complicated Relationships of Amino Acid Substitution in Hepatitis C Virus Core Region and IL28B Genotype Influencing Hepatocarcinogenesis.	Hepatology	56	2134-2141	2012
Hanada K, Nakai K, Tanaka H, Suzuki F, <u>Kumada H</u> , Ohno Y, Ozawa S, Ogawa H.	Effect of Nuclear Receptor Downregulation on Hepatic Expression of Cytochrome P450 and Transporters in Chronic Hepatitis C in Association with Fibrosis Development.	Drug Metab. Pharmacokin et.	27(3)	301-306	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayabashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan.	J Gastroenterol	47	814-822	2012
Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Watahiki S, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	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	352-354	2012
Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, <u>Kumada H.</u>	Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients.	J Hepatol	57	508-514	2012
Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection.	J Gastroenterol	47	1022-1029	2012
Takaguchi K, Moriwaki H, Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, Kang M, Yamada H, <u>Kumada H.</u>	Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis.	Hepatol Res		1-8 (別冊のpage)	2012
Arase Y, Kawamura Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Matsumoto N, Seko Y, Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	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	949-957	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, <u>Kumada H</u> , Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M, Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K.	A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma.	Invest New Drugs	30	2015-2025	2012
Miyashita M, Ito T, Sakaki M, Kajiwarra A, Nozawa H, Hiroishi K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> , Imawari M.	Genetic polymorphism in cyclooxygenase-2 promoter affects hepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis C.	J Viral Hepat	19	608-614	2012
Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki F, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saitoh M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, <u>Kumada H</u> .	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	139-149	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .	Association of IL28B Genotype and Viral Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 to Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy.	J Med Virol	84	1593-1599	2012
Takeyasu M, Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .	Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma.	J Med Virol	84	1199-1207	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .	Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1.	J Med Virol	84	1097-1105	2012