

高率であった。肝硬変が10%を占め、再治療例は20%であった。HCV serotype は1型が50%を占め、高ウイルス量例が60%に見られた。治療前の血液検査では平均ヘモグロビン値が11.2 g/dl と低値で、ALT の中央値も17 IU/L と低値であった。

(2) IFN 治療方法と治療経過

IFN 治療の種類と方法を表3に、治療経過および治療成績の概要を表4に示した。治療方法では PEG-IFN α 2a 単独療法が全体の67%を占めた。30例中、治療が完遂し効果判定が可能であったのは12例、治療中止は7例、投与継続中は11例であった。治療完遂の12例中9例がSVR で、3例が再燃例であった。中止の理由となった副作用は眼底出血、貧血、うつ病などであった。

(3) 各 IFN 治療別の治療内容と治療成績

a. PEG-IFN α 2a 単独療法

PEG-IFN α 2a は20例に施行され、6例はVRAD (Virus Removal and Eradication by DFPP) を併用していた。投与量は90 μ g が10例、135 μ g が9例、180 μ g が1例であった。治療効果判定が可能であったのは5例、治療中止は4例、投与継続中は11例であった。治療完遂例の2例と治療中止の1例がSVR となり、SVR 率は33%(3/9)であった。低ウイルス量群でのSVR 率が75%(3/4)であったのに対し、高ウイルス量群でのSVR 例はなかった。治療継続例の55%(6/11)で治療中にHCV RNA が陰性化していた。このうち低ウイルス量群の3例は全て陰性化していたが、高ウイルス量群では8例中3例が陰性化していた。

b. (PEG) IFN α 2b+RBV 併用療法

IFN α 2b+RBV 併用療法が2例、PEG-IFN α 2b+RBV 併用療法が4例に施行されていた。対象は1型または2型の高ウイルス量例で、PEG-IFN α 2b は30~100 μ g、RBV は主に200mg/日以下で使用されていた。IFN は1例が中止、1例が減量となり、RBV は1例が中止、2例が減量となった。6例中5例がSVR であった。

c. IFN 単独療法

2型の低ウイルス量例を対象に天然型 IFN α のHLBI が2例、OIF が1例、IFN β (Feron) +VRAD 併用療法が1例に施行されていた。IFN α は減量投与であったが、IFN β は標準量であった。中止となった2例中1例はSVR となり、治療完遂の2例は何れもSVR であった。

D. 考察

現在、日本透析医学会により透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドラインの作成が行われている。透析患者におけるIFN 治療においては、背景にある貧血などの副作用やIFN 製剤の蓄積性などの問題があり、治療例は少ない。今回の実態調査では主にPEG-IFN α 2a が90~135 μ g で減量投与されていた。治療成績は低ウイルス量群ではSVR 率が高いものの、高ウイルス量群ではSVR 例はみられなかった。

(PEG) IFN とRBV 併用療法では高ウイルス量群でもSVR 例がみられたが、RBV の減量や中止例が多かった。RBV は腎排泄で、透析患者では蓄積性が高いことより、透析患者への投与は推奨されていない。今後、RBV の血中濃度のモニタリングなどにより安全な投与方法を検討する必要がある。

IFN α 単独療法では減量投与がなされていたが、2型の低ウイルス量群に対するSVR 率は高かった。IFN β は透析患者においては投与が容易で、透析における蓄積性は報告されていないため比較的 safely 使用できる製剤と思われた。透析患者においてはVRAD は比較的容易に導入できるが、今回の調査では症例数が少なくVRAD 併用による有用性は検証できなかった。

透析患者では腎機能正常者と比較し、IFN 療法による副作用の発現頻度が高いことが報告されている。今回の調査でも貧血などの副作用を理由に中止率は33%と高かった。また背景疾患として糖尿病や高血圧の合併頻度が高いため血管障害などの合併症には十分な注意

が必要と思われた。

E. 結論

透析中 C 型肝炎患者の IFN 治療対象者は糖尿病、高血圧の合併率が高かった。貧血をはじめとする副作用の発現による治療中止率は全体の23%と高率であった。低ウイルス量例では PEG-IFN α 2a または IFN α および IFN β 単独療法でも高い SVR 率が期待されたが、高ウイルス量例では SVR 例はなかった。

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) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2010 ;45(3):326-334.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 患者背景 (1)

男性:女性	27:3
年齢(歳)	57 (29-68)
平均BMI(Kg/m ²)	20.7±2.7
透析期間(年)	
~5/6~15/16~	16/5/9
背景腎疾患	
糖尿病性腎症/慢性腎炎 /ネフローゼ症候群/不明	15/10/2/3
糖尿病(%)	53 % (16/30)
高血圧(%)	70 % (21/30)

表2. 患者背景 (2)

IFN治療歴(有:無)	6:24
慢性肝炎:肝硬変	27:3
F1/F2/F3	8/6/2
A1/A2/A3	9/6/1
白血球数(/μL)	5350±1654
ヘモグロビン値(g/dl)	11.2±1.6
血小板数(万/μL)	16.1±5.3
ALT(IU/L)	17(1-73)
アルブミン(g/dl)	4.0±0.5
HCV serotype(1/2)	16/14
HCV genotype(1b/2a/2b)	9/8/3
HCV RNA量	
5.0以上/5.0未満(logIU/ml)	12/10
100以上/100未満(KIU/ml)	6/2

表3. IFN治療の種類と方法

IFN治療	症例数
PEG-IFN α 2a	14
PEG-IFN α 2a+VRAD	6
PEG-IFN α 2b+RBV	4
IFN α 2b+RBV	2
天然型-IFN α	3
IFN β +VRAD	1

RBV:Ribavirin
VRAD:Virus Removal and Eradication by DFPP

表4. IFN治療経過および成績

治療経過	症例数
治療完遂	12
SVR	(9)
再燃	(3)
無効	(0)
治療中止	7
SVR	(2)
HCV RNA陰性化(有/無)	(3/2)
投与継続中	11
HCV RNA陰性化(有/無)	(7/4)

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

ALT 値の安定化を目指した少量 Peg-IFN+RBV 併用療法に関する研究

研究分担者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二講座・教授

研究要旨：1型、高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対するPeg-IFN+RBV併用療法のウイルス学的著効率は40～60%であり、およそ半数の患者さんはHCVを排除することができない。また、高齢者や血小板減少・貧血などを有する患者は副作用により治療薬の減量や中止を余儀なくされることも多く、著効率はさらに低下する。このような患者では発癌抑制を目指した肝比護療法が主な治療となり、特にALTが高値の症例ではALT値の低下を目指した治療が必要である。これまでPeg-IFN+RBV療法を行った患者さんの中で、副作用などで投薬量を50%以下に減量した症例においては、ウイルス学的著効率は低下するものの生化学的著効率は対照的に高くなることが知られている。今回は、この結果を確認すると共に、治療初期よりPeg-IFNとRBVの投与量を半分に減量し、ウイルス学的著効ではなく生化学的著効を狙う少量Peg-IFN+RBV併用療法を試みた。通常Peg-IFN+RBV併用療法ではウイルス排除が見込まれず、ALT値が30IU/L以上で変動するC型慢性肝炎患者7例を対象として少量Peg-IFN+RBV併用療法を行った。治療開始とともに7例中6例でALT値は30IU/L以下となり、治療開始時AFP値が異常の2例では治療開始後に正常値内に低下した。血中HCVRNAの陰性化例はなかった。治療中の血小板数、ヘモグロビン値、好中球数は治療開始時に比較しほぼ横ばいであった。少量Peg-IFN+RBV併用療法は、ウイルス排除が困難な症例において、発癌抑制を目指したALT値の安定化を得るための治療法として、その有用性が示唆された。

共同研究者

松本晶博 信州大学医学部内科学 講師

梅村武司 信州大学医学部内科学 講師

A. 研究目的

ウイルス学的著効（SVR）を目的としたPeg-IFN+RBV併用療法の導入が困難なC型慢性肝炎症例を対象に、生化学的著効（SBR）を目指した少量Peg-IFN+RBV併用療法の有効性および安全性を検討する。

B. 研究方法

SVRを目的としたPeg-IFN+RBV併用療法を行った、1型で高ウイルス量のC型慢性肝炎患者120例、および、SBRを目指して最初から少量Peg-IFN+RBV併用療法を行った7例を対象とし

た。この7例は全て、過去にSVRを目的としたPeg-IFN+RBV併用療法を受け、ウイルス排除が得られなかった症例である。SVRを目的として治療を開始した120例は通常のプロトコールで治療を行い、SBRを目的として治療を開始した7例については、治療開始時から通常半分量のPeg-IFNとRBVを投与した。

（倫理面の配慮）

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。研究内容については開始前に各患者に説明し、書面での承諾を得た。

C. 研究結果

図1は、SVRを目指したPeg-IFN+RBV併用療法の120例について、Peg-IFNとRBVが共に予定量の50%以上投与された症例とそれ以外の

症例で SVR+SBR 率を比較したものである。投与量が低下すると SVR 率は明らかに低下したが、対照的に SBR 率が高くなるので、SVR と SBR を合わせた率は両群間で差はなかった。図2は、同様に120例を対象として年齢別に SVR +SBR 率を比較したものである。高齢になるに従い SVR 率は低下するが、対照的に SBR 率が上昇するので、両者を併せた率はこの年代もほぼ同一であった。

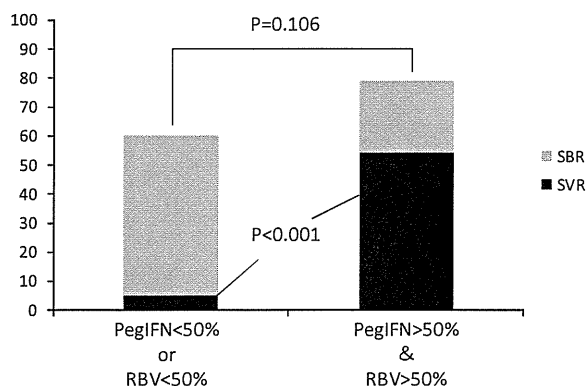


図1:SVRを目指したPeg-IFN+RBV併用療法例(n=7)における、最終的な投与量別にみたSVR率とSBR率(ALT<30IU/L)

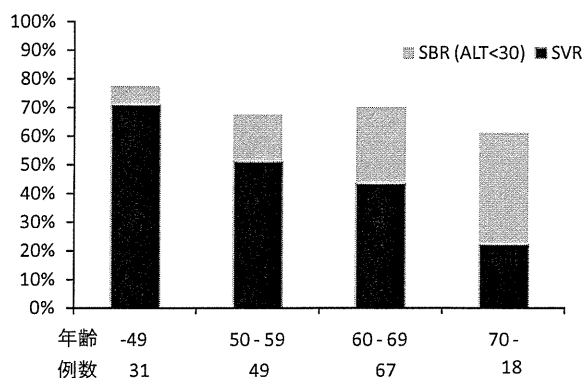


図2:SVRを目指したPeg-IFN+RBV併用療法例(n=120)における、年齢別にみたSVR率とSBR率(ALT<30IU/L)

図3は、SBR を目指して少量 Peg-IFN+RBV 併用療法を開始した7例の ALT 値の推移を示す。治療開始後、1例を除いて ALT 値が著明に低下した。図4は同じく AFP 値の推移を示す。治療開始前に高値の2例では AFP 値の速やかな低下が観察され、その他の5例は低値で推移した。血中 HCV RNA が陰性化した例は現在なかった。

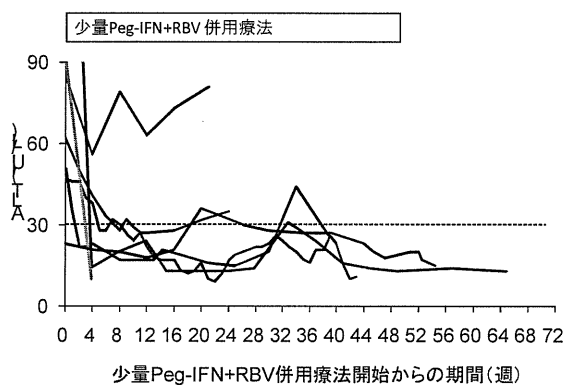


図3:少量Peg-IFN+RBV併用療法例(n=7)におけるALT値の推移

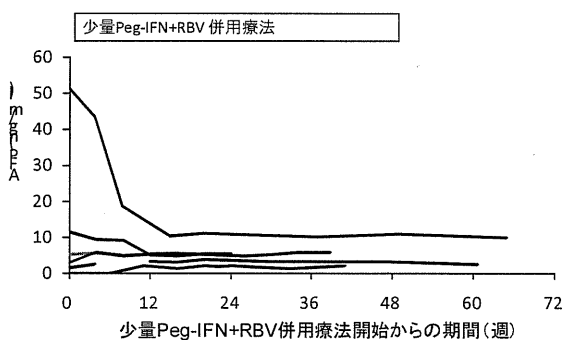


図4:少量Peg-IFN+RBV併用療法例(n=7)におけるAFP値の推移

Peg-IFN+RBV 少量療法開始後の血小板数、ヘモグロビン値、好中球数の推移は、治療開始時に比べてほぼ横ばいであった。また、治療薬の減量や中止を必要とする自他覚症状の悪化もなかった。

D. 考察

1型で高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN+RBV 併用療法の SVR 率は40～60%であり、約半数の患者さんは HCV を排除することができない。また、高齢者や血小板減少・貧血などを有する患者は副作用により治療薬の減量や中止を余儀なくされることが多く、著効率はさらに低下する。このような患者では、発癌抑制を目指した治療が主となり、特に ALT 値が高い症例では ALT 値の低下を目指した治療が必要である。

SVR を目指して Peg-IFN+RBV 療法を開始した患者さんの中で、副作用などで投薬量を50%以下に減量した症例の特徴を今回解析した。

この結果、SVR率は著明に低下したが、対照的にSBR率は高くなり、両者を併せた率はほぼ同等になることが明らかとなった。この結果を踏まえ、治療初期よりPeg-IFNとRBVの投与量を半分に減量し、SVRではなくSBRを狙う少量Peg-IFN+RBV併用療法を試みた。

ALT値が30 IU/L以上で変動するC型慢性肝炎患者7例を対象に少量Peg-IFN+RBV併用療法を行った結果、治療開始とともに7例中6例でALT値は30 IU/L以下となり、治療開始時AFP値が異常の2例では治療開始後に速やかに基準値内に低下した。今回の対象症例では血中HCV RNAの陰性化はなかったが、高率にALT値が低下し、発癌抑制の指標でもあるAFP値の低下も観察されたことから、者7例を対象にの有用性が示唆された。

治療中の血小板数、ヘモグロビン値、好中球数は治療開始時に比較しほぼ横ばいであり、検査値における問題はなかった。また、治療薬の減量や中止を必要とする自他覚症状の悪化、治療の遂行に支障はなかった。

E. 結論

少量Peg-IFN+RBV併用療法は、ウイルス排除が困難な症例において、発癌抑制を目指した肝庇護療法としての有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. J Infect Dis (in press)

2) 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. 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(1):8-13.

3) Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka E, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. Dig Dis Sci 2010;55(7):2095-101.

2. 学会発表

1) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. The 7th APASL Single Topic Conference Makuhari, Japan, December 17, 2010

2) 米田傑、梅村武司、上條敦、森田進、城下智、小松通治、一條哲也、松本晶博、吉澤要、田中榮司 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎患者におけるPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果とサイトカイン・ケモカインとの関連 第46回日本肝臓学会総会 山形 平成22年5月27日

H. 知的所有権の出願・取得状況

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

C型肝炎に対する PSE 併用 IFN 療法の長期予後

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部肝疾患相談センター 診療准教授

研究要旨：C型肝炎の標準治療はペグインターフェロン（PegIFN）＋リバビリン併用療法である。しかし進行した肝硬変症では血小板低下や好中球減少を伴っており、投与継続が困難な症例が存在する。現在、このような症例では脾臓摘出術や部分的脾動脈塞栓療法（PSE）を行ったうえで、IFN療法が行われているが、長期観察の報告例は少ない。そこで本研究では PSE+IFN 療法の長期の成績を示すことを目的とした。PSE 全 70 例の合併症で重篤なものは少なかった（腹水貯留が 6 例（8.6%）、胸水貯留が 2 例（2.9%）、脾膿瘍が 1 例（1.4%））。PSE 後に IFN を投与した症例で、RFA 後 PSE 併用 IFN 療法を行った 9 例を除く、31 例の累積発癌率は 1 年で 6.9%、5 年で 23.5%であった。SVR 症例から 1 例、NR 例 21 例から 5 例の発癌がみられ、SVR10 例の 5 年での発癌率は 10%、NR からの発癌率は 5 年で 31.4%であった。生存率では、両者に現在、差はない。SVR 例で 1 例が癌死、NR 例から癌死が 2 例、肝不全死が 1 例、PSE 施行 9 年後に腹腔内膿瘍による死亡が 1 例みられた。PSE+IFN 療法は肝機能や梗塞率を考慮し慎重に行えば、安全に行うことができ、特に SVR が得られれば発癌率も低下し予後の向上が期待されることが示唆された。

A. 研究目的

脾機能亢進による血小板低値の C 型肝炎では PegIFN やリバビリンの副作用により投与継続が困難になる症例が存在する。そのため、脾動脈塞療法や脾摘を用いて血小板値や肝機能を改善したうえで、IFN 療法を行う必要がある。しかし、多くは肝硬変症を合併しており、生存率や発癌率など長期の治療効果は不明である。そこで当科における PSE+IFN 療法の治療成績とその後の経過を示し、その有用性を検討した。

:4/63/1/2、肝機能：A/B/C:48/21/1、を対象とした。平均観察期間は 52.8 ヶ月。以下を検討した。

1. PSE の効果と安全性
2. PSE+IFN 療法の治療成績
3. PSE+IFN 療法の累積発癌率と生存率を検討した。
(倫理面の配慮)

説明文書で十分に説明し同意を得たうえで行った。

B. 研究方法

2000 年 7 月から 2010 年 3 月まで PSE を行った 70 例（IFN 目的、40 例、肝癌治療目的 30 例、平均年齢 64.4±1.0(48-80)歳。男/女：39/31。背景因子；/C/B+C/NBNC：

C. 研究結果

1. PSE 症例は 70 例で、前値に比し、施行後 1 年を経過しても、血小板値、アルブミン値、白血球数値、PT 値は改善していた。合併症では、重篤なものとして、腹水貯留が 6 例（8.6%）、胸水貯留が 2 例（2.9%）、脾膿瘍が 1 例（1.4%）であった。門脈血栓症はなかった。

2. 治療成績では、SVR率は1型高ウイルス量では30%(6/20)、1型低ウイルス量では50%(2/4)、2型高ウイルス量では66.7%(2/3)、2型低ウイルス量では75%(3/4)、投与中は6例であった。投与中止例は3例であった。

3. RFA後PSE併用IFN療法を行った9例を除く、31例の累積発癌率は1年で6.9%、5年で23.5%であった。SVR症例から1例、NR例21例から5例の発癌がみられ、SVR10例の5年での発癌率は10%、NRからの発癌率は5年で31.4%であった。生存率では、両者に現在差はないが、SVR例で1例が癌死、NR例から癌死が2例、肝不全死が1例、PSE施行9年後に腹腔内膿瘍による死亡が1例みられた。

D. 考察

PSEについては安全に施行された。血小板は約2.5倍に増加し、PSE施行1年後も前値より高かった。PSE併用IFNの治療率は肝硬変症を合併のため低いが、症例を選択すれば効果が期待される。さらにSVR後の発癌は1例のみであり、SVRが得られれば長期予後が期待されることが明らかになった。

さらに全体の発癌率はこれまでのところ23%であり、IFN療法による有用性が示唆された。

E. 結論

PSEは肝炎治療を初め、肝癌治療も含め、支援治療として有用である。さらに今後長期予後が期待されるため、脾臓温存の意義も明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

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

インターフェロン治療を受けたC型肝炎患者における肝発癌の検討

研究分担者 向坂彰太郎 福岡大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：C型肝炎患者に対するインターフェロン（IFN）治療終了後の肝発癌における予測因子について、統計学的に検討した。肝硬変は肝生検で診断した。IFN療法を施行、投与終了後1年以内に肝癌を認めた症例を除く28例を対象とした。これらの症例について、IFN治療後の肝発癌に關与する因子を血液生化学データより解析し、累積の肝発癌率をKaplan-Meier法を用いて検討した。その結果、累積発癌率は、IFN治療終了時のAFP 10 ng/ml以上と比べて、AFP 10 ng/ml未満群で有意に低かった。多変量解析では、非発癌に寄与する因子の中で、IFN治療終了時のAFP 10 ng/ml未満が独立因子として抽出された。以上よりIFN治療終了時にAFP 10 ng/ml未満は、肝発癌の低リスク患者群を予測する最も有用な因子になると考えられた。

共同研究者

坂本雅晴 福岡大学医学部 消化器内科
講師

A. 研究目的

C型肝炎患者に対するインターフェロン（IFN）治療は、C型肝炎ウイルスの排除により、肝硬変への進展ならびに肝癌発生を抑制することを目標としている。しかし、IFN治療によりウイルス学的持続（SVR）が得られた症例においても、肝発癌のリスクが存在する。また、IFN治療後の発癌は、どのような患者群においてみられるかは明確ではない。そこで、今回我々は、C型肝炎患者に対するIFN治療終了時の種々のデータが、肝発癌、あるいは非発癌の予測因子に關与するか否かを統計学的に解析した。

B. 研究方法

肝生検で肝硬変と診断された症例にIFN療法を3施行し、投与終了後1年以内に肝癌を認めた症例を除く28例を対象とした。男性19例、女性9例、平均年齢 59 ± 6.9 歳、セロタイプ1型が18例、2型が8例、判定不明が2例であつ

た。インターフェロン治療の内訳は、IFN α 単独が23例、PEGインターフェロン（PEG-IFN） α -2a単独が2例、PEG-IFN α -2b+リバビリン併用が3例であった。これらの症例について、IFN治療後の肝発癌抑制の因子を血液生化学データにより解析し、累積の肝発癌をKaplan-Meier法を用いて検討した。

（倫理面の配慮）

特記すべきことなし。

C. 研究結果

IFN治療終了後、SVRが得られた症例は9例（32.1%）であった。SVR群は非SVR群に比べ有意に肝発癌を低下させた。28症例中、肝発癌は14例（50%）にみられた（IFN後；平均7年；1～15年）。発癌年齢の平均は64歳であった。5年の累積発癌率は、全症例で16%、AFP 10 ng/ml未満群で6%、AFP 10 ng/ml以上群で31%であった。さらに、AFP 10 ng/ml未満群とAFP 10 ng/ml以上群を比較するとAFP 10 ng/ml未満群において累積発癌率は有意に低かった。多変量解析では、非発癌に寄与する因子は、IFN治療終了時のAFP 10 ng/ml未満

が唯一独立因子として抽出された。

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療でSVRが得られると肝癌の発生が抑えられることはすでによく知られている。また、IFNを投与することによりALT、AFPの有意な低下を認める。

一方、C型肝硬変患者においてIFN治療後の発癌は、どのような患者群においてみられるかはまだ不明な点も多い。IFN治療群は、未治療群と比べ発癌のリスクを12.8%減少させた報告やSVRが得られた場合は発癌リスクを19.1%抑制するとも言われている。

今回の検討において、SVRが得られた症例は、有意に発癌のリスクを低下させた。さらに、多変量解析の結果、治療終了時のAFP値が肝発癌と関係する独立した因子となり、AFPが10 ng/ml未満の場合、累積発癌率を有意に低下させた。これらのことから、IFN治療でSVRが得られなくてもAFP値を10 ng/ml未満にすることにより肝発癌のリスクを低下させることができると考えられた。

E. 結論

C型肝硬変患者のIFN治療において、AFP値が10 ng/ml未満であれば有意に肝発癌を低下させた。したがって、IFN治療終了時にAFP10 ng/ml未満は、肝発癌の低リスク患者群を予測する最も有用な因子になると考えられた。

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) Ide T, Sata M, Sakisaka S, Nakamuta M, Fujiyama S, Mizuta T, Tahara K, Fujisaki K, Komorizono Y, Watanabe H, Morita Y, Tsubouchi H. Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic

hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan. *Hepatology Res* 2010; 40(6): 557-565.

2. 学会発表

- 1) 坂本雅晴、釈迦堂敏、森原大輔、西澤新也、櫻井邦俊、上田秀一、岩下英之、横山圭二、阿南 章、竹山康章、入江 真、岩田 郁、早田哲郎、向坂彰太郎. C型肝硬変に対するインターフェロン治療後の発癌抑制とAFP値の関連. 第46回日本肝臓学会総会、山形、平成22年5月
- 2) 森原大輔、釈迦堂敏、西澤新也、西中村瞳、岩下英之、櫻井邦俊、上田秀一、横山圭二、坂本雅晴、阿南 章、竹山康章、入江 真、岩田 郁、早田哲郎、向坂彰太郎. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法における *Helicobacter pylori* 感染の影響. 第46回日本肝臓学会総会、山形、平成22年5月
- 3) 釈迦堂敏、入江 真、櫻井邦俊、上田秀一、岩下英之、森原大輔、横山圭二、西澤新也、阿南 章、竹山康章、坂本雅晴、岩田 郁、早田哲郎、向坂彰太郎. B型慢性肝炎に対するエンテカビル治療の現状とエンテカビル耐性ウイルス出現因子の検討. 第46回日本肝臓学会総会、山形、平成22年5月
- 4) 西澤新也、釈迦堂敏、森原大輔、西中村瞳、櫻井邦俊、岩下英之、上田秀一、横山圭二、坂本雅晴、阿南 章、竹山康章、入江 真、岩田 郁、早田哲郎、向坂彰太郎. HCVがHBVの感染状態に与える影響. 第46回日本肝臓学会総会、山形、平成22年5月

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

特記すべきことなし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

太字のみ研究成果の刊行物として収載

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～B型 ・C型肝炎における抗 ウイルス療法・抗炎症療法 ～	高久史磨	治療薬ハンド ブック2010	じほう	東京都	2010	513-533
熊田博光	C型肝炎の診療 ガイドライン	幕内雅敏 菅野健太郎 工藤正俊	今日の消化器疾 患治療 指針 第3版	Medic Media	東京都	2010	991-993
岡上 武	慢性肝炎の治療 (B型)	幕内雅俊、 菅野健太郎、 工藤正俊。	今日の消化器疾 患治療指針	医学書院	東京	2010	580- 583
黒崎雅之、 泉並木	B型肝炎に対する抗 ウイルス治療	林紀夫、 日比紀文、 上日紀夫	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2011	137-45
田中智大、 泉並木	肝臓癌	佐藤千史、 井上智子	人体の構造と機 能からみた病態 生理	金原出版	東京	2010	93-100
工藤正俊、 泉並木	序文	工藤正俊、 泉並木	ウイルス肝炎の 治療戦略	診断と治療社	東京	2010	vi-vii
田中榮司、 宮川眞一、 角谷眞澄		田中榮司、 宮川眞一、 角谷眞澄	肝疾患クリニカ ルスタンダード	文光堂	東京	2010	
清家正隆	NASH	犀川哲展 吉松博信	糖尿病と心臓病	医学書院	東京	2010	34-41
清家正隆	脂肪肝	吉松博信	肥満症	日本医事新報社	東京	2010	69-74

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Miyakawa Y, <u>Kumada H</u>	Influence of ITPA Polymorphisms on Decrease of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin and telaprevir	Hepatology	53 (2)	416-421	2011
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .	Amino acid substitutions in HCV core region and genetic variation near the interleukin 28B gene effect viral dynamics during telaprevir with peginterferon and ribavirin	Intervirology	DOI: 10.1159/000323526	In press	2011
Tadokoro K, Suzuki F, Kobayashi M, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, <u>Kumada H</u>	Rapid detection of drug-resistant mutations in hepatitis B virus by the PCR-invader assay.	J Virol Method	171	67-73	2011
Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, <u>Kumada H</u> , Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K.	HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy.	Gut.	60	261-267	2011
Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, <u>Kumada H</u> , Izumi N, Mizokami M, Kudo M.	Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009.	Hepatol Res.	41	1-21	2011
Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, zumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, <u>Kumada H</u> .	Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	in press	in press	2011
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u> .	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin	Hepatology	52 (2)	421-429	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.	J Med Virol	82	41-48	2010
Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, <u>Kumada H.</u>	Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir.	J cln virol	47 (1)	76-78	2010
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus.	J Med Virol	82	390-395	2010
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment.	Hepatol Res	40 (2)	125-134	2010
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Development of HCC in patients receiving adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepatol Res	40 (2)	145-152	2010
<u>Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cvayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.</u>	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40 (1)	1-7	2010

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> , Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40 (1)	8-13	2010
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin.	J Med Virol	82	575-582	2010
Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Isumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, <u>Kumada H.</u> , Imawari M, PERFECT study group.	Prolonged treatment with pegylated interferon $\alpha 2b$ 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	40	135-144	2010
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study of 7 cases.	Intervirol	53	188-192	2010
Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 2 and high virus load.	Int Med	49	957-963	2010
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients.	Hepatol Res	25	892-898	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	HBcrAg is predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy.	Liv Int	93 (3-4)	109-112	2010
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40 (10)	1006-1014	2010
Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer.	Hepatol Res	40 (12)	1168-1175	2010
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients.	Am J Med	123 (10)	951-956	2010
Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy.	J Med Virol	82	684-691	2010
Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis.	Dig Dis Sci	55	2070-2076	2010
Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, <u>Kumada H.</u> , Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M	Management of hepatitis C; report of the consensus meeting at the 45 th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).	Hepatol Res	40	347-68	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
瀬崎ひとみ、鈴木文孝、芥田憲夫、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、保坂哲也、小林正宏、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光	C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)併用12週間治療のウイルス学的効果の検討	肝臓	51 (7)	394-396	2010
八辻寛美、鈴木文孝、平川美晴、川村祐介、瀬崎ひとみ、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、岩崎里美、峰田理恵、綿引祥子、小林万利子、熊田博光	核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中に r t A181Tウイルスが増殖した一症例	肝臓	51 (4)	196-198	2010
小林万利子、鈴木文孝、芥田憲夫、鈴木義之、瀬崎ひとみ、八辻寛美、保坂哲也、小林正宏、川村祐介、平川美晴、荒瀬康司、池田健次、峰田理恵、岩崎里美、綿引祥子、中村祐輔、茶山一彰、熊田博光。	IL28BとHCV Core aa70置換との関連	肝臓	51 (6)	322-323	2010
Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T.</u>	Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus.	J Gastroenterol	45	95-104	2010
Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, <u>Okanoue T.</u> , Yoshikawa T.	<i>PEG10</i> is probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma.	Cancer Genetics Cytogenetics	198	118-125	2010
Fujii H, Itoh Y, Sakamoto M, Ohkawara T, Sawa Y, Nishida K, Nishimura T, Yamaguchi K, Yasui K, Minami M, <u>Okanoue T.</u> , Yoshikawa T.	Relapse of hepatitis C in a pegylated-interferon- α -2b plus ribavirin-treated sustained virological responder.	Hepatology Res	30	654-660	2010
小関至、木村睦海、荒川智宏、中島知明、桑田靖昭、赤池淳、木村卓味、佐藤隆啓、狩野吉康、豊田成司	ラミブジンとアデフォビル併用不応例に対するアデフォビルとエンテカビル併用療法	日消誌	108	202-209	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, <u>Onji M</u>	Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C noninvasive diagnosis of by means of real-time tissue elastography:Establishment of the method for measurement.	Radiology	258	610-617	2011
Ueda T, Matsuura B, Miyake T, Furukawa S, Abe M, Hiasa Y, <u>Onji M</u>	Mutational analysis of predicted extracellular domains of human growth hormone secretagogue receptor 1a.	Regul Pept	166	28-35	2011
Akbar SMF, Horiike N, Chen S, Michitaka K, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, <u>Onji M</u>	Mechanism of restoration of immune responses of patients with chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy:increased antigen processing and presentation by dendritic cells.	J Viral Hepatitis	18 (3)	200-205	2011
Miyake T, Akbar SMF, Yoshida O, Chen S, Hiasa Y, Matsuura B, Abe M, <u>Onji M</u>	Impaired dendritic cell functions disrupt antigen-specific adaptive immune responses in mice with nonalcoholic fatty liver disease.	J Gastrol	45	859-867	2010
Kisaka Y, Hirooka M, Koizumi Y, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y, <u>Onji M</u>	Contrast-enhanced sonography with abdominal virtual sonography in monitoring radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.	J clin ultrasound	38 (3)	138-144	2010
Hirooka M, Koizumi Y, Kisaka Y, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, <u>Onji M</u>	Mass reduction by radiofrequency ablation before hepatic arterial infusion chemotherapy improved prognosis for patients with huge hepatocellular carcinoma and portal vein thrombus.	AJR Am J Roentgenol	194 (2)	W221-226	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akbar SMF, Yoshida O, Chen S, Aguilar JC, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y, <u>Onji M</u>	Immune modulator and antiviral potential of dendritic cells pulsed with both hepatitis B surface antigen and core antigen for treating chronic HBV infection.	Antiviral Therapy	15 (6)	887-895	2010
Hiraoka A, Kojiro M, Horiike N, Hidaka S, Uehara T, Ichikawa S, Hasebe A, Miyamoto Y, Ninomiya T, Sogabe I, Ishimaru Y, Kawasaki H, Koizumi Y, Hirooka M, Yamashita Y, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, <u>Onji M</u>	Radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients.	J Gastroenterol Hepatol	25 (2)	403-407	2010
Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka E, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, <u>Onji M</u> , Aoyagi Y	Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein as a Predictor of Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Curative Treatment.	Dig Dis Sci	55	2095-2101	2010
Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, <u>Onji M</u>	Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey.	Journal of Gastroenterology	45 (1)	86-94	2010
<u>Moriwaki H</u> , Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y.	Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective.	J Gastroenterol Hepatol	25	858-863	2010
Ito H, Hoshi M, Ohtaki H, Taguchi A, Ando K, Ishikawa T, Osawa Y, Hara A, <u>Moriwaki H</u> , Saito K, Seishima M.	Ability of IDO to attenuate liver injury in alpha-galactosylceramide-induced hepatitis model.	J Immunol	185	4554-4560	2010
Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, <u>Moriwaki H</u> , Seishima M, Nagaki M.	Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice.	Hepatology	51	237-245	2010
Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, <u>Moriwaki H</u> .	Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis.	Nutrition	26	269-275	2010