

森川 浩安、川崎 靖子、榎本 大、岡
博子、河田 則文。Genotype2ならびに
Genotype1低ウイルス量のC型慢性肝炎に
対するPEG-IFN α 2a(/Ribavirin)治療法
の検討。 肝臓 2012; 53: Suppl.1
PageA531

- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし。

「B型肝炎に対する非侵襲的肝線維化マーカー評価 かかりつけ医の肝炎医療に対する意識調査」

研究分担者：高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

研究要旨：(1) 正確な肝線維化評価は予後予測のために重要である。非侵襲的肝線維化マーカーによる B 型肝炎線維化ステージ診断に関して検討し、年齢、AST、ALT、血小板の因子からなる Fib-4 が線維化ステージの推測に有用であった。さらに、核酸アナログ製剤長期投与による肝線維化改善、肝癌発症の予測に有用であった。(2) 広大な医療圏においては地域完結型医療を目指すため、非専門医・パラメディカル教育が重要である。地方での出前研修会開催時に肝炎医療に対する意識調査から、専門医コンサルトの基準、病状説明時間・情報入手機会の少なさに問題があることが判明した。

研究協力者

大竹孝明 旭川医科大学内科学講座消化器・
血液腫瘍制御内科学分野 講師
阿部真美 旭川医科大学病院第三内科
特任助教
澤田康司 旭川医科大学臨床消化器・
肝臓学診療連携講座 特任助教

療・行政施策への認知の程度が把握できていない。肝癌患者の現行医療に対する認知とモチベーションに対するアンケート調査を行った。

B. 研究方法

(1) 旭川医科大学病院で 1988-2011 年の間に組織学的に肝線維化ステージの評価が可能であった B 型慢性肝炎(CHB)症例(肝生検 114 例、肝切除 24 例、合計 138 例)に対して、肝線維化ステージと各種非侵襲的肝線維化マーカーFib-4 ($\text{Fib-4} = \{ \text{年齢(年)} * \text{AST(IU/L)} \} / \{ \text{血小板}(10^9/\text{L}) * \text{ALT(IU/L)} \}^{1/2}$) (Vallet-Pichard A. Hepatology. 2007) との関連について検討した。肝線維化ステージは新犬山分類を用いた。

また、1年以上核酸アナログ製剤(NAs)が投与された46例とHBV-DNA>4.0で経過観察した18例に関して、Fib-4の推移について検討し、Fib-4によるNAsの肝線維化抑制効果の検証を行った。

さらに、1年以上NAsを投与された44例を

A. 研究目的

(1) 正確な肝線維化評価は治療介入の必要性、予後予測のために重要である。しかし、非侵襲的肝線維化マーカーの有用性に関してのコンセンサスはない。非侵襲的肝線維化マーカーによる B 型肝炎線維化ステージ診断に関して検討した。

(2) 広大な医療圏において地域完結型医療を目指すため、非専門医の知識向上、パラメディカルの教育が必要である。北海道の地方医師会での出前研修会実施の際に、地域医療従事の医師等の肝炎医療に対する意識を調査した。

(3) 進行肝病変の肝硬変、肝癌患者の医

肝癌(HCC)発症群と未発症群の2群に分け、Fib-4の推移を比較し、Fib-4による発癌予測に関して検討した。HCC症例群はNAs内服後からHCC初発までを観察期間とした。

(2) 旭川医科大学病院は北海道の肝疾患診療連携拠点病院として、肝炎医療の均てん化を目指す事業の一環として、地方医師会との共催で、地方に出向いて行き「出前研修会」を平成24年から開催している。これまで名寄市、富良野市、美唄市、深川市、美幌町、滝川市、留萌市、旭川市、函館市で行ってきた。この出前研修会の聴講者にアンケート調査を行った。

また、平成24年6月に旭川地区の主に検診を行っている「かかりつけ医」250名を対象に肝炎医療に関する無記名の意識調査を依頼した。

C. 研究結果

(1) 対象患者背景は、年齢中央値が44歳、男性が109例と多く、F4が42例、HCC合併が31例いた(表1)。

表1：患者背景

年齢(歳)	44 (16-80)
性別(男/女)	109/29
線維化(F0/1/2/3/4)	0/41/34/21/42
HCC(あり/なし)	31/107
血小板($\times 10^3/\text{mm}^3$)	163 (24-354)
AST(IU/L)	57 (17-442)
ALT(IU/L)	93 (12-988)

Fib-4と肝線維化の関連は軽度群(F1+F2)と高度群(F3+F4)で比較し、高度群で有意にFib-4が高く、AUROCは0.836であった(図1a,b)。CHBにおいてFib-4は線維化ステージ評価に有用であった。

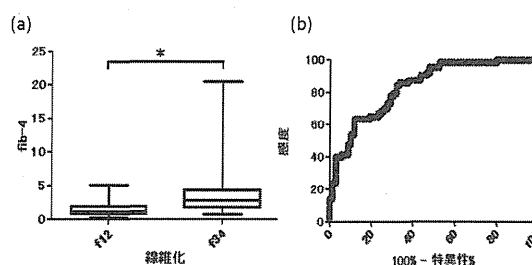


図1：Fib-4と肝線維化ステージ

Fib-4はF1+2が1.13(0.25-4.36)で、F3+4が2.86(0.73-20.46)。*： $p < 0.0001$ (Mann-Whitney U検定)
(a). AUROCは0.836 (b).

次に、CHB症例に対するNAsの肝線維化改善効果を検証するために、1年以上NAsを投与された46例とHBV-DNA>4で経過観察された18例に関して、Fib-4の推移を比較検討した。両群の背景はNAs内服群は年齢が高く、血小板数は低値で、AST、ALT、Fib-4は有意に高値であった(表2)。

表2：患者背景

	内服群	経過観察群	P値
年齢	53	42	0.012
性別(男/女)	24/20	8/10	NS
血小板	175	263	<0.001
AST	57	26	<0.001
ALT	77	25	<0.001
観察期間(月)	47	40	NS
HCC(+/-)	9/35	0/18	0.026
Fib-4	1.99	0.76	<0.001

NAs内服群ではFib-4改善は28例、悪化16例であるのに対し、経過観察群では改善s内服群で有意に2例、悪化16例で、NA改善例が多かった($p < 0.0001$, χ^2 検定)(図2a,b)。Fib-4はNAs内服症例の肝線維化改善効果の評価に有用である可能性が示唆された。

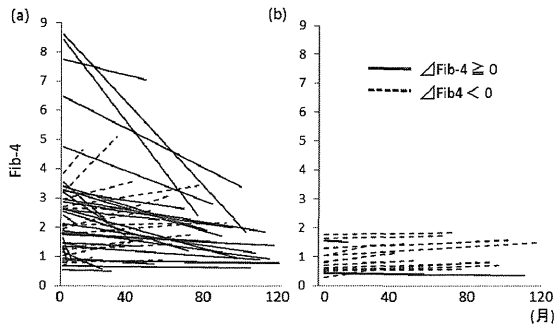


図2：Fib-4の推移。NAs内服群(a)では経過観察群(b)と比較し、有意にFib-4悪化例が少なかった。

NAs内服による発癌抑制効果をFib-4で評価できるか、1年以上NAsを投与された44例をHCC発症群(9例)と、HCC未発症群(35例)でFib-4の推移を比較検討した。各群の背景はHCC発症群では高齢で、AST、ALTは低値であった。HBV-DNA値には差を認めなかった(表3)。

表3：患者背景

	発症群	未発症群	P値
年齢	59	53	0.013
性別(男/女)	6/3	18/17	NS
血小板	141	183	NS
AST	44	64	0.008
ALT	50	104	0.012
観察期間(月)	32	57	NS
Fib-4	2.57	1.80	NS
HBV-DNA (<4/≥4)	8/1	34/1	NS

HCC発症群ではFib-4増加例が7例63.6%であるのに対し、未発症群では8例22.9%と両群間で有意差を認めた(p=0.0023, χ^2 検定)(図3a,b)。Fib-4はNAs内服例の発癌予測に有用である可能性が示唆された。

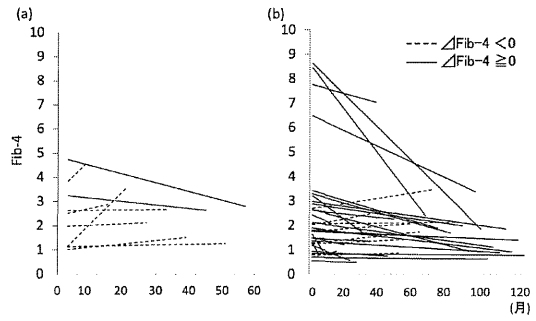


図3：Fib-4の推移。HCC発症群(a)では未発症群(b)と比較し、有意にFib-4悪化例が多かった。

(2) 地方医師会との共催の肝疾患診療に関する出前研修会の終了時に聴講者に対してアンケート調査を行った。63名から回答を得た。職種は医師68%、看護師27%、その他5%であった(図4)。医師の勤務形態は開業医37%、勤務医63%であった(図5)。

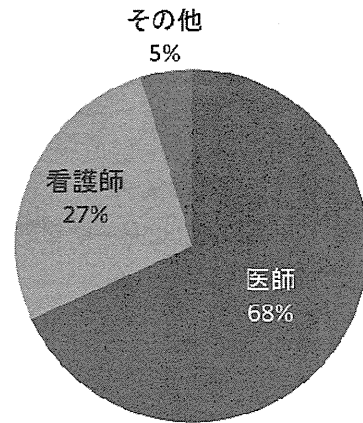


図4：聴講者の職種

医師の専門分野は肝臓病7%、消化器病18%、その他内科系が25%で内科が50%を占めた。外科系21%、小児科12%、精神科5%であった(図6)。

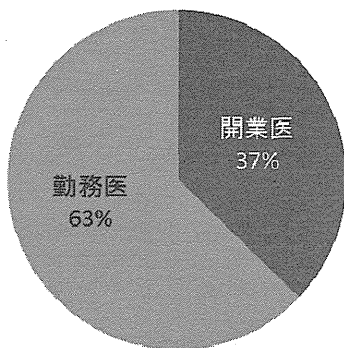


図 5 : 聴講者の勤務形態

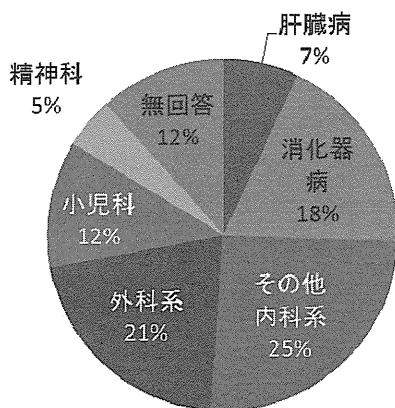


図 6 : 聴講者の専門分野

研修会では B 型・C 型肝炎の診療ガイド、肝炎医療助成制度、肝炎訴訟に関して講演した。内容に対しての理解度は「十分またはほぼ理解できた」が 84% で満足できるものであった (図 7)。

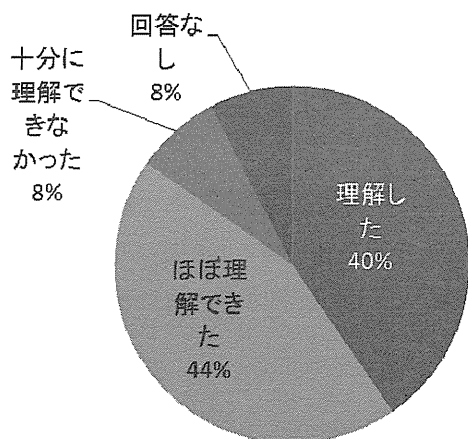


図 7 : 聴講者の理解度

旭川エリアのかかりつけ医 250 名に無記名のアンケート調査を依頼したところ 118 名から回答を得た。回収率は 47.2% であった。勤務医が 43%、開業医が 57% で、内科系医師は 25% にとどまっていた (図 8 a, b)。74.6% が検診を行っている と回答した。

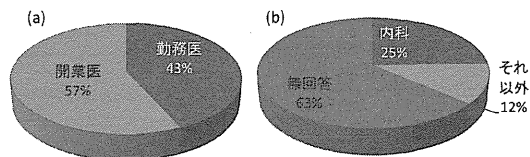


図 8 : アンケート回答医師の勤務形態 (a) と専門分野 (b)

一次検診で HBs 抗原が陽性の場合に HBV-DNA 定量を検査、または HCV 抗体が陽性の場合に HCV-RNA 定量を検査するかの質問に対して、67% が「する」との回答であった (図 9)。

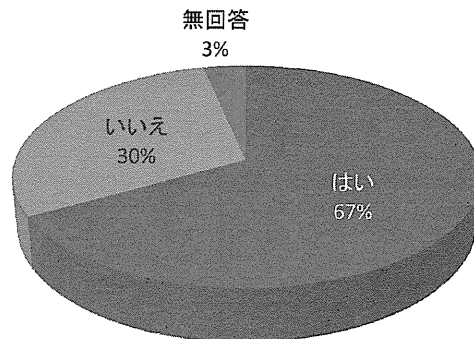


図 9 : HBs 抗原または HCV 抗体陽性者に HBV-DNA または HCV-RNA 検査を行うか

B 型・C 型肝炎ウイルスキャリアを診療した場合どう対応するか問いに、半数以上は専門医を紹介し、さらに自院でもフォローすると答えたが、21.2% が専門医を紹介し、自院でフォローしないと答え、16.9% が専門医受診を勧めるだけとの回答であった (図 10)。

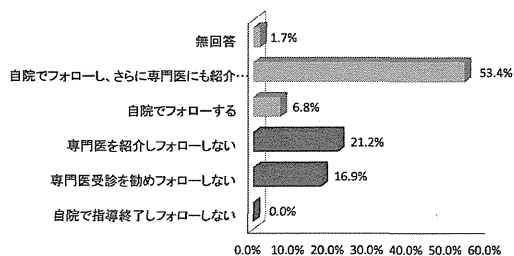


図10：キャリア初診時の対応

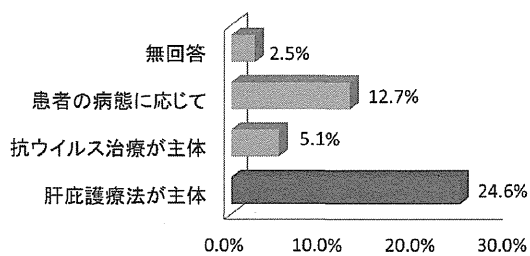


図13：かかりつけ医の肝炎治療の内容

専門医へ紹介する場合の血清ALT値の目安に関する問いに、43.2%が古い診療ガイドの治療導入基準を用いていた（図11）。

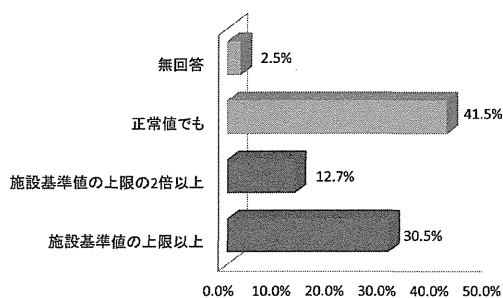


図11：専門医紹介の血清ALT値の目安

肝炎患者に対し、病態、発癌リスク、治療法、医療費助成などのついで説明時間が取れるかの問いに56.8%の医師が不十分と回答した（図14）。

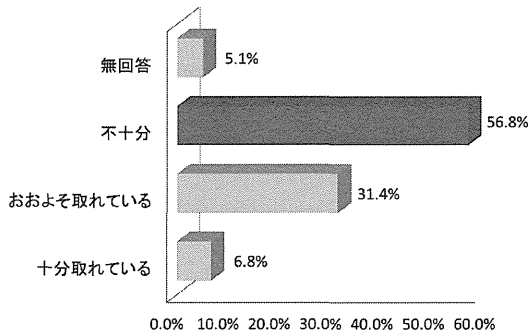


図14：病状説明のための時間

肝炎ウイルスキャリアをフォローしているかの問いに55%がフォローしているとの回答であった（図12）

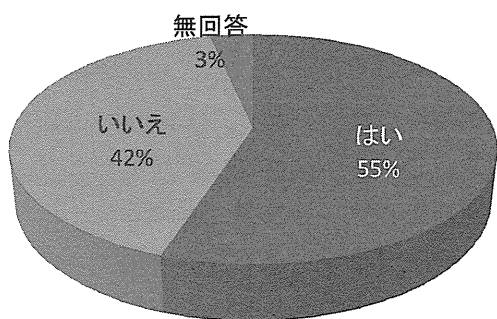


図12：キャリアフォローの有無

肝炎患者をフォローし何らかの治療を行っているかかりつけ医は44.9%で、その治療内容を問うと半数以上が肝庇護療法主体の治療との回答であった（図13）。

最新の肝炎治療ガイドライン等の情報入手する機会に恵まれているかの問いに71.1%が全くないか不十分との回答であった（図15）。

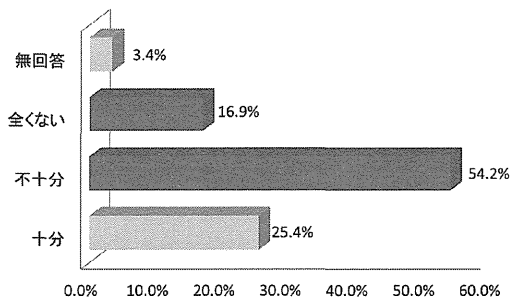


図15：情報入手の機会に関して

肝炎診療における医療連携上の問題点を問いに、フィードバックがない、手間がかかる、紹介の基準に迷う、紹介先に迷う等の問題点を指摘する回答が目立った（図16）。

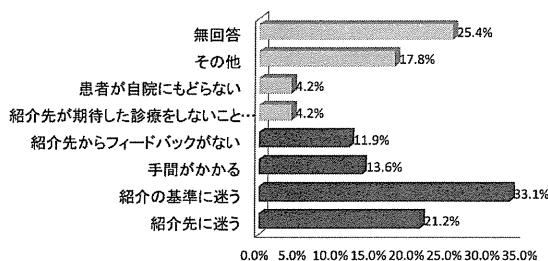


図 1 6 : 医療連携上の問題点

D. 考察

(1) 肝発癌は線維化進展例に多くみられ、肝線維化の評価は重要である。しかし、その golden standard は組織診断である。近年、様々な非侵襲的肝線維化マーカーの有用性が報告されている。C 型慢性肝炎 (CHC) において血液・生化学検査ベースの血小板、APRI (AST to platelet ratio index), Fib-4 は肝線維化マーカーとして有用であることがすでに報告されている (Oho E. Hepatol Res. 1999; Wai CT. Hepatology. 2003; Vallet-Pichard A. Hepatology. 2007)。一方、我が国においては HCV 関連発癌に次いで HBV 関連発癌が多い事が問題となっているが、CHB に対する非侵襲的線維化マーカーの有用性の検証はされていなかった。今回、我々は後ろ向きの検討ではあるが、組織学的所見と Fib-4 の関連性の検討から、Fib-4 が CHB の線維化ステージの予測に有用であることを示した。正確な肝線維化評価は治療介入の必要性、予後予測のために重要である。簡便な Fib-4 はかかりつけ医の日常診療においても算出できるマーカーであり、専門医コンサルトの判断の重要な因子なる。さらに長期 NAs 治療が肝線維化を改善し (Chang TT. Hepatology. 2010)、HCC 発症を抑制することが報告されているが (Matsumoto A. Hepatol Res. 2005)、Fib-4 は長期 NAs 治療による肝線維化改善の評価、肝癌発症の予測に有用であることが示された。今後、さらに非侵襲的肝線維化マーカーが実地診療で活用されることが必要と考えられる。

(2) 北海道の総面積は約 8 万 3000 km² で、日本総面積の 22% を占め、東北 6 県と新潟県を合わせた面積に等しい。気候は年の 1/3 ~ 1/2 が冬で雪に閉ざされる。公共交通機関も不十分な地域が多い。病診連携ネットワークの構築、遠隔医療システムの設置などの試みが行われているが、理想である地域完結型医療体制に近づけるようにかかりつけ医への十分な最新情報提供が必要である。今回の検診を行っている「かかりつけ医」の肝炎医療に対する意識調査で明らかになったことは、① 専門医コンサルトの基準に関して 43.2% が不適切であった。② 56.8% が十分な患者への説明時間がとれない状況であった。③ 71.1% が肝炎診療の最新情報の入手に困っていた。④ 20% が相談・紹介先に困っている状況であった。連携体制の効率の問題、コンサルト手配の煩わしさが存在すると考えられた。今後の課題としては、① 地域病診連携パスの導入、② 定期的な最新情報提供の場 (研修会) の開催、③ 肝炎コーディネーター・アドバイザーの育成が必要と考えられた。

E. 結論

(1) 年齢, AST, ALT, 血小板の因子からなる非侵襲的線維化マーカー: Fib-4 は B 型肝炎線維化ステージの推測に有用であった。さらに、核酸アナログ製剤長期投与による肝線維化改善の評価、肝癌発症の予測に有用であった。

(2) 地域かかりつけ医の意識調査で、専門医コンサルトの基準、不十分な病状説明時間、最新情報入手機会に問題があることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 12:2, 2012.
- Mizukami Y, Sasajima J, Ashida T, Kohgo Y. Abnormal tumor vasculatures and bone marrow-derived pro-angiogenic cells in cancer. *Int J Hematol.* 95:125-30, 2012.
- 水上裕輔、河本徹、高後裕. 【消化器癌治療における新しい分子標的】バイパスシグナルの多様性からみて分子標的治療をどのように進めるか. *分子消化器病.* 9:12-18, 2012.
- 田邊裕貴、稲場勇平、藤谷幹浩、高後裕. 【消化器癌治療における新しい分子標的】小胞体ストレス誘導性オートファジーの制御による治療の可能性を探る. *分子消化器病.* 9:33-39, 2012.
- Tanaka H, Li Z, Ikuta K, Addo L, Akutsu H, Nakamura M, Sasaki K, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Glass J, Kohgo Y. Iron facilitator LS081 reduces hypoxia-inducible factor-1 α protein and functions as anticancer agent in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 103:767-74, 2012.
- Wakita Y, Kanda H, Shimizu C, Nakakita Y, Kaneda H, Segawa S, Ozaki M, Shigyo T, Ohtake T, Fujiya M, Kohgo Y. Effect of *Lactobacillus brevis* SBC8803 on Gamma-Glutamyl Transferase in Japanese Habitual Drinkers: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Food and Nutrition Sciences.* 3:678-684, 2012.
- Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, Moriwaki H, Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I; for the Japanese Nutritional Study Group for Liver Cirrhosis 2008. Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 42:621-626, 2012.
- Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T. Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol.* 2012.
- 高後裕. 【続 他科医に聞きたいちょっとしたこと】フェリチンとヘパリンについて. *クリニシアン.* 59:752-754, 2012.
- 大竹孝明、高後裕. 【肝硬変患者の栄養マネジメント】飲酒の鉄代謝に及ぼす影響. *消化器内科.* 55:813-817, 2012.
- 大竹孝明、高後裕. 【喫煙、アルコールと消化器疾患】アルコールの代謝とその異常. *G. I. Research.* 20:287-291, 2012.
- 藤谷幹浩、阿部真実、大竹孝明、高後裕. 【消化管疾患の病態と診断・治療(I)】食道静脈瘤. *医学と薬学.* 68:591-597,

- 2012.
- 澤田康司、大竹孝明、長谷部拓夢、阿部真美、鈴木康秋、高後裕、大平賀子. 高脂肪食負荷 NAFLD マウスの腸肝軸 Toll-like receptor の経時的発現変化と脂肪酸の関与の検討. アルコールと医学生物学. 31:108-112, 2012.
 - 佐々木勝則、生田克哉、鳥本悦宏、高後裕. 【鉄代謝のバイオマーカー】〈検査指標〉非トランスフェリン結合鉄. 臨床検査. 56:1070-1082, 2012.
 - 高後裕. 【鉄代謝のバイオマーカー】〈検査指標〉血清フェリチン. 臨床検査. 56:1058-1063, 2012.
 - Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. J Gastroenterol. 2012.
 - Motomura W, Yoshizaki T, Takahashi N, Kumei S, Mizukami Y, Jang SJ, Kohgo Y. Analysis of vanin-1 upregulation and lipid accumulation in hepatocytes in response to a high-fat diet and free fatty acids. J Clin Biochem Nutr. 51:163-9, 2012.
 - Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S, Hashimoto E, Aoyagi Y, Onji M, Kohgo Y; The Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group. Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan. Hepatol Res. 2012.
2. 学会発表
- 1) 海外
- Hasebe T, Ohtake T, Sawada K, Abe M, Ohhira M, Suzuki Y, Ikuta K, Sasaki Y, Shimonaka Y, Kohgo Y. Dysregulation of iron-hepcidin metabolism in NAFLD; the role of intestinal BMP-6 in obese ob/ob mouse model. 47th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2012, 4, 20, Barcelona, Spain.
- 2) 国内
- 澤田康司、大竹孝明、高後裕. 高脂肪食負荷 NAFLD の腸肝軸 Toll-like receptor の経時的発現変化と脂肪酸の関与の検討. 日本消化器病学会総会. 東京.
 - 澤田康司、大竹孝明、長谷部拓夢、阿部真美、鈴木康秋、大平賀子、高後裕. B 型慢性肝炎抗ウイルス療法の肝線維化改善効果の評価に非侵襲的肝線維化マーカーは有用である. 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢、2012 年 6 月.
 - 阿部真美、長谷部拓夢、澤田康司、鈴木康秋、大竹孝明、斎藤義徳、高後裕. Sorafenib 治療効果予測因子探索のためのレトロスペクティブ解析. 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢、2012 年 6 月.
 - 大竹孝明、阿部真美、高後裕. C 型肝炎関連肝癌において HbA1c 高値は早期再発リスクとなる. 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢、2012 年 6 月.
 - 高後裕. 肝細胞癌の発症と再発予防を目指した慢性肝炎の治療. (特別発言) 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢、2012 年 6 月.
 - Ohtake T, Suzuki Y, Kohgo Y. Iron accumulation through dysregulation of iron-related molecules in alcoholic liver disease. ISBRA, 2012, 9, 10. Sapporo, Japan.

- Suzuki Y, Hasebe T, Sawada K, Abe M, Ohtake T, Kohgo Y. Hepatocellular carcinoma of alcoholic liver disease patients with or without metabolic syndrome. ISBRA, 2012, 9, 10. Sapporo, Japan.
 - 脇田義久、大竹孝明、高後裕. 新規プロバイオティクスによるアルコール摂取者の肝障害予防. 日本アルコール・薬物医学会、札幌、2012年9月.
 - 阿部真美、鈴木康秋、大竹孝明、長谷部拓夢、澤田康司、高後裕. 本邦アルコール性肝硬変の実態 -全国大規模調査から-. 日本アルコール・薬物医学会、札幌、2012年9月.
 - 鈴木康秋、大竹孝明、高後裕. 我が国における中程度飲酒者の脂肪性肝硬変の実態 -第15回日本肝臓学会大会特別企画「我が国における非B非C肝硬変の実態調査」の全国集計解析-. JDDW 2012 第16回日本肝臓学会大会、神戸、2012年10月.
 - 澤田康司、大竹孝明、高後裕. Fib-4はB型慢性肝炎抗ウイルス療法の肝線維化改善効果の評価および発癌予測に有用性である. JDDW 2012 第16回日本肝臓学会大会、神戸、2012年10月.
 - 阿部真美、長谷部拓夢、澤田康司、鈴木康秋、大竹孝明、斉藤義徳、長谷部千登美、高後裕. 非B非C肝硬変の肝発癌に寄与する因子の解析. JDDW 2012 第16回日本肝臓学会大会、神戸、2012年10月.
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし

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
正木尚彦	急性肝炎サーベイランスの現状	山本和英 考田雅彦 能祖一裕	我が国における急性肝炎の現状 全国調査2008-2011	中外医学社	東京	2012	20-25
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	pegインターフェロン・リ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
泉 並木		泉 並木	肝臓病の最新治療	主婦の友社	東京	2012	
高後裕	序文	高後裕、 青柳豊、 橋本悦子、 西口修平、 鈴木康秋、 大竹孝明	我が国における非B非C肝硬変の実態調査2011	響文社	札幌	2012	1-200
高後裕	序文	高後裕、 竹井謙之、 堤幹宏、 中野雅之、 堀江義則	アルコール性肝障害診断基準 2011年版【初版】	アルコール医学生物学研究会	旭川	2012	1-16
高後裕	序文	高後 裕、 加藤淳二、 木村文昭、 日野啓輔、 藤田尚己、 大竹孝明、 矢野元義、 岡田 茂、 林久 男	C型慢性肝炎に対する瀉血マニュアル	響文社	札幌	2012	1-40

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
Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, Matsuda S, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Nakata T, Nishimura T, Suzuki S, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Izumi N.</u>	Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy.	World J Gastroenterol	19	249-57	2013
<u>Izumi N.</u> , Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, <u>Yatsuhashi H.</u> , Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol		In press	2013
Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, <u>Izumi N.</u> , Nomura H, Hayashi N, Takehara T.	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
Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, <u>Izumi N.</u>	Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C.	J Viral Hepat	20	72-76	2013
Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsuhashi H, <u>Izumi N.</u> , Kudo M.	Retreatment with peginterferon α -2a + ribavirin in patients who failed previous peginterferon α -2b + ribavirin combination therapy.	Dig Dis Sci	30	554-60	2012
Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, <u>Izumi N.</u>	Significance of a reduction in HCVRNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin.	BMC Infect Dis	12	324	2012
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, <u>Izumi N.</u> , Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol	In press		2013

Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, <u>Izumi N.</u>	Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study.	J Med Virol	85	65-70	2013
Ikeda K, <u>Izumi N.</u> Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H.	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B.	Hepatol Res	In press		2013
Osaki Y, Ikeda K, <u>Izumi N.</u> , Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K.	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancer.	J Gastroenterol	In press		2013
Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, <u>Izumi N.</u> , Aarii S, Nishio K, Kudo M.	FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastasis in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma	Hepatology	In press		2012
Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, Kokudo N, <u>Izumi N.</u> , Matsui O.	Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: case study and discussion-voting system.	Clin Drug Investig	32	37-51	2012
Akiba T, Hora K, Imawari M, Sato C, Tanaka E, <u>Izumi N.</u> , Harada T, Ando R, Kikuchi K, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T.	2011 Japanese society for dialysis therapy guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in dialysis patients.	Ther Apher Dial	16	289-310	2012
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, <u>Izumi N.</u>	A model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Med Virol	85	449-58	2013

Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, <u>Izumi N</u> , Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M.	Genome-wide association study confirming association of HLS-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean.	PLoS One	7	E39175	2012
Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K.	No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations.	BMC Med Genet	13	47	2012
Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, <u>Izumi N</u> , Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M.	Lec-Hepa, a glycol-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Hepatology	56	1448-56	2012
Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, <u>Izumi N</u> .	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response.	Hepatology	55	20-29	2012
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, <u>Tamori A</u> , Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, <u>Izumi N</u> .	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	J Hepatol	56	602-8	2012

Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, <u>Tamori A</u> , Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, <u>Izumi N</u> .	Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.	Antivir Ther	17	35-43	2012
<u>Izumi N</u> .	Prediction and prevention of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	42	226-32	2012
Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, <u>Yatsuhashi H</u> , 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.	42(2)	139-149	2012
Tamada Y, <u>Yatsuhashi H</u> , 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.	61(5)	765-73	2012
Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, <u>Yatsuhashi H</u> , Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E.	Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	42(12)	1168-74	2012
Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, <u>Yatsuhashi H</u> , Ishibashi H, Yasunami M.	HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.	Transl Res.	160(6)	443-4	2012
Bae SK, <u>Yatsuhashi H</u> , Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H.	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(12)	CR 698-705	2012

Shimbo T, Miyaki K, Song Y, Masaki N, Study Group <u>Developing Nationwide Database of Hepatitis Japan.</u>	THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF COMBINED TREATMENT WITH PEGINTERFERON ALPHA-2A OR ALPHA-2B AND RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: RESULTS BASED ON THE NATIONWIDE HEPATITIS REGISTRY IN JAPAN.	Value in Health	15(7)	A326	2012
Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Chayama K.	Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis.	J Gastroenterol.			2012
Kohno T, Tsuge M, Hayes CN, Hatakeyama T, Ohnishi M, Abe H, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Tanaka S, Chayama K.	Identification of novel HCV deletion mutants in chronic hepatitis C patients.	Antivir Ther.	17(8)	1551-61	2012
Ohnishi M, Tsuge M, Kohno T, Zhang Y, Abe H, Hyogo H, Kimura Y, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Tanaka S, Arihiro K, Chayama K.	IL28B polymorphism is associated with fatty change in the liver of chronic hepatitis C patients.	J Gastroenterol.	47(7)	834-44	2012
Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E, Kumada H.	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(3)	742-8	2012
酒井明人	石川県の肝臓撲滅戦略	The GI Forefront	7	119-121	2012
Kozuka R, Enomoto M, Hai H, Ogawa T, Nakaya M, Hagihara A, Fujii H, <u>Kobayashi S</u> , Iwai S, Morikawa H, <u>Tamori A</u> , <u>Kawada N</u> .	Changes in sequences of core region, interferon sensitivity-determining region and interferon and ribavirin resistance-determining region of hepatitis C virus genotype 1 during interferon-alpha and ribavirin therapy, and efficacy of retreatment.	Hepatol Res.	10	1157-1167	2012

Tani Y, Aso H, Matsukura H, Tadokoro K, <u>Tamori A</u> , Nishiguchi S, Yoshizawa H, Shibata H; JRC NAT Screening Research Group.	Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections.	Vox Sang	102	285-293	2012
Kawamura E, Enomoto M, Kotani K, Hagihara A, Fujii H, <u>Kobayashi S</u> , Iwai S, Morikawa H, Kawabe J, Tominaga K, <u>Tamori A</u> , Shiomi S, <u>Kawada N</u> .	Effect of mosapride citrate on gastric emptying in interferon-induced gastroparesis	Dig Dis Sci.	57	1510-1516	2012
Yamaguchi Y, <u>Tamori A</u> , Tanaka Y, Iwai S, <u>Kobayashi S</u> , Fujii H, Morikawa H, Hagihara A, Enomoto M, Kawada N.	Response-guided therapy for patients with chronic hepatitis who have high viral loads of hepatitis C virus genotype 2.	Hepatol Res.	42	549-557	2012
Kozuka R, Enomoto M, Morikawa H, <u>Tamori A</u> , <u>Kawada N</u> .	Anti-hepatitis B virus therapy: To stop, or not to stop: Has the question been solved?	Hepatol Res.	42	946-47	2012
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, <u>Kohgo Y</u> , Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD).	Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population.	BMC Gastroenterol.	12	2	2012
Mizukami Y, Sasajima J, Ashida T, <u>Kohgo Y</u> .	Abnormal tumor vasculatures and bone marrow-derived pro-angiogenic cells in cancer.	Int J Hematol.	95	125-30	2012
水上裕輔, 河本徹, 高後裕	【消化器癌治療における新しい分子標的】 バイパスシグナルの多様性からみて分子標的治療をどのように進めるか	分子消化器病	9	12-18	2012
田邊裕貴, 稲場勇平, 藤谷幹浩, 高後裕	【消化器癌治療における新しい分子標的】 小胞体ストレス誘導性オートファジーの制御による治療の可能性を探る	分子消化器病	9	33-39	2012
Tanaka H, Li Z, Ikuta K, Addo L, Akutsu H, Nakamura M, Sasaki K, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Glass J, <u>Kohgo Y</u> .	Iron facilitator LS081 reduces hypoxia-inducible factor-1 α protein and functions as anticancer agent in hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci.	103	767-74	2012

Wakita Y, Kanda H, Shimizu C, Nakakita Y, Kaneda H, Segawa S, Ozaki M, Shigyo T, Ohtake T, Fujiya M, Kohgo Y	Effect of Lactobacillus brevis SBC8803 on Gamma-Glutamyl Transferase in Japanese Habitual Drinkers: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Food and Nutrition Sciences	3	678-684	2012
Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, Moriwaki H, Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I; for the Japanese Nutritional Study Group for Liver Cirrhosis 2008.	Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma.	Hepato Res.	42	621-626	2012
Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanou T.	Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus.	J Gastroenterol.			2012
高後裕	【続 他科医に聞きたいちょっとしたこと】 フェリチンとヘパリンについて	クリニシアン	59	752-754	2012
大竹孝明, 高後裕	【肝硬変患者の栄養マネジメント】 飲酒の鉄代謝に及ぼす影響	消化器内科	55	813-817	2012
大竹孝明, 高後裕	【喫煙、アルコールと消化器疾患】 アルコールの代謝とその異常	G. I. Research	20	287-291	2012
藤谷幹浩, 阿部真実, 大竹孝明, 高後裕	【消化管疾患の病態と診断・治療(I)】 食道静脈瘤	医学と薬学	68	591-597	2012
澤田康司, 大竹孝明, 長谷部拓夢, 阿部真美, 鈴木康秋, 高後裕, 大平賀子	高脂肪食負荷NAFLDマウスの腸肝軸Toll-like receptorの経時的発現変化と脂肪酸の関与の検討	アルコールと医学生物学	31	108-112	2012
佐々木勝則, 生田克哉, 鳥本悦宏, 高後裕	【鉄代謝のバイオマーカー】 <検査指標> 非トランスフェリン結合鉄	臨床検査	56	1070-1082	2012
高後裕	【鉄代謝のバイオマーカー】 <検査指標> 血清フェリチン	臨床検査	56	1058-1063	2012
Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanou T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD).	Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels.	J Gastroenterol.			2012

Motomura W, Yoshizaki T, Takahashi N, Kumei S, Mizukami Y, Jang SJ, <u>Kohgo Y</u> .	Analysis of vanin-1 upregulation and lipid accumulation in hepatocytes in response to a high-fat diet and free fatty acids.	J Clin Biochem Nutr.	51	163-9	2012
Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S, Hashimoto E, Aoyagi Y, Onji M, <u>Kohgo Y</u> ; The Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group.	Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan.	Hepato Res.			2012