

**c** PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin 併用療法の慎重投与

表 26

- 投与前のHb濃度が14 g/dL未満、好中球数2,000/ $\mu$ Lあるいは血小板数12万/ $\mu$ L未満の患者および女性では薬剤の減量を要する頻度が高くなる
- 中枢・精神神経障害またはその既往がある患者
- 心疾患またはその既往がある患者
- 自己免疫疾患の患者またはその素因のある患者
- 高血圧症の患者
- アレルギー素因のある患者
- 甲状腺機能異常またはその既往のある患者
- 糖尿病またはその既往歴、家族歴、耐糖能異常のある患者
- 高齢者
- 痙攣発作のある患者

**d** PEG-IFN- $\alpha$ 2b (12 kDa) + ribavirin 併用療法の実際

表 27

保険適用	C型慢性肝炎で下記のいずれかの症例 1. HCV RNAが高値(5 logIU/mL以上)の症例 2. IFN単独療法が無効が再燃した症例
投与量の目安	PEG-IFN- $\alpha$ 2b (ペグイントロン) : 1.5 $\mu$ g/kgの体重別投与(表28参照) ribavirin (レベトール) : 体重別投与(表29参照)
投与期間	1. セロタイプ1(ゲノタイプ1a, 1b)かつ高ウイルス量: 48週投与 2. 上記以外: 24週投与
開始基準	望ましい基準が定められている(表30参照)
減量・中止基準	表31参照
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表36を参照
禁忌・慎重投与	表25, 26を参照

表 28 PEG-IFN- $\alpha$ 2b (ペグイントロン) の投与量の目安

体重(kg)	投与量( $\mu$ g)	使用バイアル	液量(mL)
35~45	60	100 $\mu$ g/0.5 mL用	0.3
46~60	80		0.4
61~75	100		0.5
76~90	120	150 $\mu$ g/0.5 mL用	0.4
91~120	150		0.5

表 29 ribavirin (レベトール) の投与量

体重	投与量(mg)		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600	200	400
60kgを超え80kg以下	800	400	400
80kg超える	1,000	400	600

表 30 開始にあたり望ましい基準

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/ $\mu$ L以上
好中球数	1,500/ $\mu$ L以上
血小板数	100,000/ $\mu$ L以上
Hb量	12 g/ $\mu$ L以上

表 31 減量・中止基準

検査項目	数値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2b
白血球数	1,500/ $\mu$ L未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/ $\mu$ L未満		
血小板数	80,000/ $\mu$ L未満		
白血球数	1,000/ $\mu$ L未満	中止	中止
好中球数	500/ $\mu$ L未満		
血小板数	50,000/ $\mu$ L未満		
Hb量 (心疾患なし)	10 g/dL未満	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL未満	中止	中止
Hb量 (心疾患あり)	10 g/dL未満、または投与前、投与前値に比し2 g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL未満、または減量後、4週間経過しても12 g/dL未満	中止	中止

### 6 PEG-IFN- $\alpha$ 2a (40 kDa) + ribavirin 併用療法の実際

表 32

保険適用	C型慢性肝炎で下記のいずれかの症例 1. セロタイプ1 (ゲノタイプ1a, 1b) かつHCV RNAが高値 (5 logIU/mL以上) の症例 2. IFN単独療法が無効か再燃した症例
投与量の目安	PEG-IFN- $\alpha$ 2a (ペガシス): 180 $\mu$ g の固定用量 ribavirin (コペガス): 体重別投与 (表 33 参照)
投与期間	1. セロタイプ1 (ゲノタイプ1a, 1b) かつ高ウイルス量: 48 週投与 2. 上記以外: 24 週投与
開始基準	表 34 参照 (単独療法と異なる)
減量・中止基準	表 35 参照 (単独療法と異なる)
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果を判定・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 37 を参照
禁忌・慎重投与	表 25, 26 を参照

表 33 ribavirin (コペガス) の投与量

体 重	投与量 (mg)		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600	200	400
60 kg を超え 80 kg 以下	800	400	400
80 kg 超える	1,000	400	600

表 34 開始基準

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ $\mu$ L 以上
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上
血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上
Hb 量	12 g/ $\mu$ L 以上

表 35 減量・中止基準

検査項目	数 値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2a
好中球数	750/ $\mu$ L 未満	変更なし	90 $\mu$ g に減量
好中球数	500/ $\mu$ L 未満	中止	中止
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満		
Hb 量 (心疾患なし)	10 g/dL 未満	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満	中止	中止
Hb 量 (心疾患あり)	10 g/dL 未満, または投与中, 投与前値に比し 2 g/dL 以上の減少が 4 週間持続	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満, または減量後, 4 週間経過しても 12 g/dL 未満	中止	中止

## f 治療成績

表 36 PEG-IFN- $\alpha$ 2b (12 kDa) + ribavirin 併用療法の治療成績

ゲノタイプ 1b かつ高ウイルス量例に対する 48 週投与の国内開発治験の成績		ウイルス学的著効率
全 体		47%
IFN 前治療効果	初回	43%
	再燃	63%
	無効	19%
ゲノタイプ 1b かつ高ウイルス量以外の症例に対する 24 週投与の国内開発治験の成績		ウイルス学的著効率
ウイルス量	ゲノタイプ	ウイルス学的著効率
10 <sup>5</sup> IU/mL 未満	1	80%
	2	87%
10 <sup>5</sup> IU/mL 以上	1	NA
	2	88%

表 37 PEG-IFN- $\alpha$ 2a (40 kDa) + ribavirin 併用療法の治療成績

ゲノタイプ1かつ高ウイルス量例に対する48週投与の国内開発治療の成績		
		ウイルス学的著効率
全体		55%
IFN 前治療効果	初回	59%
	再燃	50%
	無効	51%

### B 抗ウイルス効果からみた治療成績

- 8週後までに HCV RNA の陰性化が達成された症例のウイルス学的著効率は約 80% (PPV=80%) である。
- 12週後までに HCV RNA の陰性化が達成された症例のウイルス学的著効率は約 70% (PPV=70%) である。
- 24週時に HCV RNA が陰性化していなければウイルス学的著効はほぼ得られない (NPV=100%)。
- 12週時に HCV RNA が 2log 以上減少していなければ (EVR なし), ウイルス学的著効はほぼ得られない (NPV=100%)。

### i 抗ウイルス効果による投与スケジュールの修正

- 12週時に HCV RNA が 2log 以上減少していない場合, または 24週時に HCV RNA が陰性化していない場合, 著効が期待できないため, 副作用と費用対効果の観点からこの時点で治療を中止することもある。
- ただし, 24週時点で HCV RNA が陽性であっても, ALT が正常化していれば SBR が得られる可能性があるため, 48週までの治療継続が推奨される。
- 治療開始後 13~24週までに HCV RNA が陰性化した症例 (late virological responder: LVR) の著効率は約 30% で 48週の治療では再燃が多い, 72週に延長することで著効率を向上できる可能性がある。LVR 例には高齢者や女性が多く含まれる。
- 治療を中止する場合は, 肝炎進行防止・肝発癌抑制を目的

とした IFN 単独長期療法を考慮すべきである。

## 9. 天然型 IFN- $\beta$ + ribavirin 併用療法

### a ポイント

- うつ病・うつ状態など IFN- $\alpha$  が不適応および, PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては天然型 IFN- $\beta$  + ribavirin 併用療法を選択する。
- IFN- $\alpha$  製剤に比し脱毛が少ない。
- IFN- $\alpha$  製剤に比し概して投与中の QOL が良好であり, 高齢者で比較的使用しやすい。

### b 天然型 IFN- $\beta$ + ribavirin 併用療法の実際

表 38

保険適用	高ウイルス量 (5 logIU/mL 以上) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
投与量の目安	天然型 IFN- $\beta$ (フェロン) は 1日600万国際単位で投与を開始し, 投与後4週間までは連日, 以後週3回静脈内投与または点滴静注する ribavirin (レベトール) の投与量は, ペグイントロン+レベトール併用療法と同じ
投与期間	24~48週
開始基準	Hb 濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい
減量・中止基準	フェロンの減量基準は表 39 参照 Hb 濃度による ribavirin の減量基準は, ペグイントロン+レベトール併用療法と同じ
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果を判定・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 40 参照

表 39 白血球数, 好中球数, 血小板数による薬剤の減量基準

検査項目	数値	ribavirin	IFN- $\beta$
白血球数	1,500/ $\mu$ L 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/ $\mu$ L 未満		
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満		
白血球数	1,000/ $\mu$ L 未満	中止	中止
好中球数	500/ $\mu$ L 未満		
血小板数	25,000/ $\mu$ L 未満		

### e 治療成績

表 40 治療成績（国内開発試験の成績：24 週投与のウイルス学的著効率）

患者群	IFN-β+ribavirin 群	IFN-α2b+ribavirin 群
セログループ1 かつ高ウイルス量	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
セログループ1 かつ高ウイルス量 または IFN 治療歴の ある低ウイルス量	75.0% (15/20)	83.3% (10/12)

## 10. PEG-IFN-α2a 単独療法

### a ポイント

- PEG-IFN で単独投与が認められているのは、PEG-IFN-α2a (40 kDa) である（表 41）。
- ゲノタイプ 2 の完遂例では 84% の高い著効率が得られている。
- ribavirin を併用しないため食欲不振、貧血などの副作用が少なく忍容性がよい。
- 副作用の種類は非修飾型 IFN と同じである。発熱、倦怠感、悪寒、不眠の頻度は非修飾型 IFN より低いが、痒症、注射部位の発赤や血小板減少などの有害事象の頻度は高い。
- SVR が期待できない症例に対して、肝炎進行防止・肝発癌抑制を目的として行われることがある。

表 41 PEG-IFN-α2a 単独療法の適応

ウイルス駆除を目的とした治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>ribavirin 使用不可例</li> <li>低ウイルス量の初回治療例</li> <li>ゲノタイプ 1：中ウイルス症例（著効率 33%）</li> <li>ゲノタイプ 2 の症例（完遂例の著効率 84%）</li> </ul>
肝炎進行防止・肝発癌抑制を目的とした治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>ribavirin 使用不可例（高齢者、妊娠可能な若年層、貧血、心疾患、腎疾患合併例など）</li> <li>PEG-IFN+ribavirin 併用療法で非著効となった症例</li> </ul>

### b PEG-IFN-α2a 単独療法の実際

表 42

保険適用	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 すべてのゲノタイプとウイルス量に適応がある
投与量の目安	PEG-IFN-α2a (ペガシス)：180 μg の固定用量
投与期間	24～48 週（ただし、投与期間の制限はない）
開始基準	表 43 参照（ribavirin 併用療法と異なる）
減量・中止基準	表 44 参照。毎回投与直前に必ず血液検査を実施しこの基準を満たしているか確認してから投与する（ribavirin 併用療法と異なる）
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果を判定・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 46 参照

表 43 開始基準

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/μL 以上
血小板数	90,000/μL 以上
Hb 量	10 g/μL 以上

表 44 減量・中止基準

検査項目	90 μg に減量	中止
好中球数	750/μL 未満	500/μL 未満
血小板数	50,000/μL 未満	25,000/μL 未満
Hb 量	—	8.5 g/μL 未満

### c PEG-IFN-α2a 単独療法の禁忌

表 45

- 小葉胡濁を投与中の患者
- AIH の患者
- IFN に対し過敏症のある患者
- 3 歳未満
- 生物学的製剤に対し過敏症のある患者

### d 治療成績 (国内開発治験におけるウイルス学的著効率)

表 46

ゲノタイプ	ウイルス量	180 μg/週投与群	90 μg/週投与群
1b	100 kIU/mL 以上	16%	13%
	100 kIU/mL 未満	57%	50%
2a, 2b	100 kIU/mL 以上	76%	27%
	100 kIU/mL 未満	62%	86%
合計		36%	27%

## 11. IFN 単独療法 (自己注射も含む)

- ribavirin 禁忌例や HCV RNA < 5 logIU/mL の低ウイルス量例に推奨される。65 歳以上の高齢者や貧血、腎障害、糖尿病および高血圧などの合併例では、本療法も選択肢となる。
- IFN 製剤間の抗ウイルス効果には大きな差はない。
- 難治例でも長期療法 (>2 年) により SVR や SBR が得られることがある。
- IFN 単独療法に投与期間の制限は撤廃されている。
- SVR が達成できない症例に対し、肝機能の正常化と肝癌抑制を目的として行われることが多い。
- 自己注射が 2 週間に 1 度の受診を条件に可能となった。自己注射専用の製剤があるのは、天然型 IFN-α (スミフェロン) である。
- 自己注射のメリットとして、夜間投与があげられる。夜間投与により、発熱、倦怠感などの副作用を軽減できる。
- IFN 単独療法では、IFN-β を使用することができる。
- IFN-β は、α 製剤に比し精神・神経系の副作用がより少ないため、高齢者や精神疾患の既往がある患者には比較的投与しやすい。

### a IFN-β の特徴

- 天然型製剤で静注または点滴静注で投与する。
- 肝硬変にも保険適用がある (フェロン)。
- 肝硬変に対する適応は、ゲノタイプ 1 かつ高ウイルス量以

外の症例である。

- 精神・神経系の副作用が α 製剤より少ないため、高齢者や精神疾患の既往がある患者には比較的投与しやすい。
- α 製剤に比し脱毛が少ない。
- 概して投与中の QOL が α 製剤より良好である。
- 蛋白尿の出現頻度が高い。

## 12. C 型肝硬変に対する IFN 療法

- C 型肝硬変に対しても天然型 IFN-α (スミフェロン) 単独、天然型 IFN-β (フェロン) 単独、PEG-IFN-α2a + ribavirin 併用療法および PEG-IFN-α2b + ribavirin 併用療法が保険適用となっている。
- IFN は代償性肝硬変に有用である。慢性肝炎より著効率が低く、副作用発生率、脱落率が高いが、著効が得られれば予後が改善する。
- 薬剤投与量や減量中止基準は C 型慢性肝炎に対するものと異なるので注意が必要である。

### a C 型代償性肝硬変に対する天然型 IFN-α 単独療法

表 47 天然型 IFN-α 投与の実際

保険適用	<ul style="list-style-type: none"> <li>C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く)</li> </ul>
投与量の目安	天然型 IFN-α (スミフェロン) を 1 日 1 回 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 2 週間までは連日、その後 1 日 1 回 300 万~600 万国際単位を週 3 回皮下または筋肉内に投与する
減量・中止基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>白血球数 1,500/μL 未満、血小板数 30,000/μL 未満、ALT (GPT) 値 500 IU/L 以上などの著しい異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う</li> <li>血小板数 30,000/μL 以上 50,000/μL 未満などの異常が認められた場合には減量または投与間隔を延長する</li> <li>血算は投与開始後 2 週間の連日投与期間は少なくとも 2~4 日に 1 回、以後連日投与終了 2 週間後に 1 回、その後は 4 週間ごとに 1 回を目安として実施し、投与開始から 2 週間は入院により管理することが望ましい</li> </ol>
効果判定	表 14 参照

表 48 C型代償性肝硬変に対する天然型 IFN- $\alpha$  の治療成績 (国内開発治験)

セログループ	HCV RNA 量* (KIU/mL)	HCV RNA 陰性化率		ALT (GPT) 正常化率		AST (GOT) 正常化率	
		投与終了 24 週後	投与終了時	投与終了 24 週後	投与終了時	投与終了 24 週後	投与終了時
1	100 未満	80.0% (4/5)	33.3% (1/3)	66.7% (2/3)	50.0% (2/4)	75.0% (3/4)	
	100 以上 500 未満	22.2% (4/18)	23.1% (3/13)	15.4% (2/13)	27.8% (5/18)	11.1% (2/18)	
	500 以上	0.0% (0/9)	66.7% (4/6)	0.0% (0/6)	42.9% (3/7)	0.0% (0/7)	
2	100 未満	68.8% (11/16)	81.8% (9/11)	72.7% (8/11)	63.6% (7/11)	63.6% (7/11)	
	100 以上 500 未満	20.8% (5/24)	45.0% (9/20)	35.0% (7/20)	41.7% (10/24)	33.3% (8/24)	
	500 以上	5.9% (1/17)	69.2% (9/13)	38.5% (5/13)	57.1% (8/14)	28.6% (4/14)	

\*アンプリコアモニター法により測定 (投与開始前)。

**b** C型代償性肝硬変に対する天然型 IFN- $\beta$  単独療法

表 49 天然型 IFN- $\beta$  投与の実態

保険適用	◦ C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (ゲノタイプ 1 かつ高ウイルス量以外)
投与量の目安	天然型 IFN- $\beta$ (フェロン): 300~600 万単位 / 日、静注または点滴静注
減量・中止基準	表 50 参照
治療成績	表 51 参照

表 50 IFN- $\beta$  減量・中止基準

検査項目	減量または投与間隔の延長	中止
白血球数	1,500/ $\mu$ L 未満	1,000/ $\mu$ L 未満
好中球数	750/ $\mu$ L 未満	500/ $\mu$ L 未満
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	25,000/ $\mu$ L 未満

表 51 C型代償性肝硬変に対する天然型 IFN- $\beta$  の治療成績\*

投与期間	ウイルス学的着効率	生化学的着効率
6~7 週	15%	17%
20~22 週	29%	29%
34~36 週	39%	41%

\*対象はゲノタイプ 1b かつ高ウイルス量以外。

**c** C型代償性肝硬変に対する PEG-IFN- $\alpha$ 2a+ribavirin 併用療法

表 52 PEG-IFN- $\alpha$ 2a+ribavirin 併用療法の実際

保険適用	◦ C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
投与量の目安	◦ PEG-IFN- $\alpha$ 2a (ペガシス) の投与量は 90 $\mu$ g / 週 ◦ ribavirin (コペガス) 投与量は C型慢性肝炎と同様
開始・減量・中止基準	表 53, 54 参照
治療成績	表 55 参照

表 53 開始基準

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ $\mu$ L 以上
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上
血小板数	75,000/ $\mu$ L 以上
Hb 量	12 g/dL 以上

表 54 減量・中止基準

検査項目	数値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2a (遺伝子組換え)
好中球数	1,000/ $\mu$ L 未満	変更なし	45 $\mu$ g に減量
	750/ $\mu$ L 未満	変更なし	22.5 $\mu$ g に減量
	500/ $\mu$ L 未満	中止	中止
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	中止	中止 (50,000/ $\mu$ L 以上に回復後 45 $\mu$ g で再開可)
	35,000/ $\mu$ L 未満	中止	中止 (50,000/ $\mu$ L 以上に回復後 22.5 $\mu$ g で再開可)
	25,000/ $\mu$ L 未満	中止 (再開不可)	中止 (再開不可)
Hb 量 (心疾患 またはその既往なし)	投与開始 1~4 週時 11 g/dL 未満	減量 600 mg/日 $\rightarrow$ 200 mg/日 800 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日 1,000 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日	変更なし
	投与開始 5~48 週時 10 g/dL 未満	減量 600 mg/日 $\rightarrow$ 200 mg/日 800 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日 1,000 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満	中止	中止
Hb 量 (心疾患 またはその既往あり)	投与開始 1~4 週時 11 g/dL 未満、または投与前、投与前値に比べ 2 g/dL 以上の減少が 4 週間持続	減量 600 mg/日 $\rightarrow$ 200 mg/日 800 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日 1,000 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日	変更なし
	投与開始 5~48 週時 10 g/dL 未満、または投与前、投与前値に比べ 2 g/dL 以上の減少が 4 週間持続	減量 600 mg/日 $\rightarrow$ 200 mg/日 800 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日 1,000 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満、または減量後、4 週間経過しても 12 g/dL 未満	中止	中止

表 55 C 型代償性肝硬変に対する PEG-IFN- $\alpha$ 2a+ribavirin の治療成績 (国内開発治験の成績)

ゲノタイプ	ウイルス量	90 $\mu$ g 群
1a, 1b	$\geq$ 100 KIU/mL	8/45 (17.8%)
1a, 1b	$\geq$ 500 KIU/mL	6/40 (15.0%)
1a, 1b	100~500 KIU/mL	2/5 (40.0%)
1a, 1b	<100 KIU/mL	2/3 (66.7%)
1a, 1b	合計	10/48 (20.8%)
2a, 2b	$\geq$ 100 KIU/mL	5/11 (45.5%)
2a, 2b	$\geq$ 500 KIU/mL	1/6 (16.7%)
2a, 2b	100~500 KIU/mL	4/5 (80.0%)
2a, 2b	<100 KIU/mL	1/1 (100%)
2a, 2b	合計	6/12 (50.0%)
不明	$\geq$ 500 KIU/mL	1/1 (100%)
合計	合計	17/61 (27.9%)

① C 型代償性肝硬変に対する PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法表 56 PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法の実態

保険適用	● C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
投与量の目安	● PEG-IFN- $\alpha$ 2b (ペグイントロン) の投与量は 1.0 $\mu$ g/kg/週 ● ribavirin (レベトール) 投与量は体重別であるが、Hb 濃度により異なる (表 57 参照)
開始・減量・中止基準	表 58, 59 参照
治療成績	表 60 参照

表 57 ribavirin (レベトール) の投与量

投与開始前の Hb 濃度	体 重	ribavirin の投与量		
		1 日投与量 (mg)	朝食後 (mg)	夕食後 (mg)
14 g/dL 以上	60 kg 以下	600	200	400
	60 kg を超え 80 kg 以下	800	400	400
	80 kg を超える	1,000	400	600
14 g/dL 未満	60 kg 以下	400	200	200
	60 kg を超え 80 kg 以下	600	200	400
	80 kg を超える	800	400	400

IV 章

肝炎・肝硬変の主な治療法

表 58 開始基準

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上
血小板数	70,000/ $\mu$ L 以上
Hb 濃度	12 g/dL 以上

表 59 減量・中止基準

検査項目	数値	ribavirin	本剤	
好中球数	750/ $\mu$ L 未満	変更なし	半量に減量	
	500/ $\mu$ L	中止		
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	変更なし	半量に減量	
	35,000/ $\mu$ L 未満	中止		
Hb 濃度 (投与前の Hb 濃度 が 14 g/dL 以上)	10 g/dL 未満	減量 400 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日 800 mg/日 $\rightarrow$ 600 mg/日 1,000 mg/日 $\rightarrow$ 600 mg/日	変更なし	
	8.5 g/dL 未満	中止		
Hb 濃度 (投与前の Hb 濃度 が 14 g/dL 未満)	10 g/dL 未満	減量 400 mg/日 $\rightarrow$ 200 mg/日 600 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日 800 mg/日 $\rightarrow$ 400 mg/日	変更なし	
	8.5 g/dL 未満			中止

表 60 C 型代償性肝硬変に対する PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin の 48 週投与における治療成績

	ウイルス血症改善度
ゲノタイプ 1 かつ高ウイルス量	21.7% (15/69)
「ゲノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外	78.8% (26/33)
全体	40.2% (41/102)

心疾患またはその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10 g/dL 以上であっても投与前に比べ 2 g/dL 以上の減少が 4 週間持続する場合は ribavirin の減量を、Hb 濃度が 8.5 g/dL 以上であっても減量後 4 週間経過しても 12 g/dL 未満の場合には投与中止を考慮する。

### 13. IFN 療法と C 型肝炎の予後

- IFN 著効例では、肝線維化、肝発癌、予後が改善する。非著効例でも予後が改善する可能性がある。
- 肝発癌率の減少: IFN 治療群は非治療群より有意に肝発癌が減少した。

### 14. 慢性肝炎以外への IFN 療法の適応拡大

- IFN の適用は急性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の再発予防、ALT 正常の無症候性キャリアおよび HCV 関連肝外合併症である。
- 腎疾患: メサンギウム増殖性糸球体腎炎と膜性増殖性糸球体腎炎が多い。IFN で HCV RNA が低下すれば蛋白尿は改善するが、腎機能が改善することはまれである。治療終了後、再発する症例が多い。クレアチニンクリアランス低下例では ribavirin 併用療法は禁忌である。
- 血液疾患: 有症状の本態性混合型クリオグロブリン血症は IFN 療法の適応である。

## B DAAs—C 型肝炎に対する新規治療薬

### 1. 作用機序

- HCV の増殖を直接抑える内服薬を総じて direct-acting antiviral agents (DAAs) 薬と呼称している。
- HCV は RNA ウイルスで図 3 のような構造になっている。
- ウイルス増殖に必要な酵素は主として非構造蛋白領域に存在し、主たる標的となっているのが NS3 のセリンプロテアーゼと NS5B に存在するポリメラーゼである。また、作用機序が明確になっていないが、NS5A はウイルス増殖や粒子形成あるいは IFN 感受性に重要な役割を担っているが、この部分が薬剤の重要な標的になっている (図 3)。
- 単独では効果が不十分なので併用治療が行われる。



大崎 往夫

大阪赤十字病院 消化器科部長

研究課題名

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

切除不能進行肝細胞癌に対する分子標的治療の予後予測に係る研究  
－観察研究 および biomarker 探索研究－

研究分担者名 大崎往夫 大阪赤十字病院 消化器内科 部長

研究要旨：

切除不能肝細胞癌に対する分子標的薬治療が導入されて3年以上が経過したが、その有効率は必ずしも高くはなく、他方重篤な有害事象が多く報告されている。同療法を行う良好な対象を明らかにすることは不必要な投薬を回避し有害事象を避けるのみならず医療経済的にも意義のあることと思われる。

参加施設におけるこれまでの投与例を集積し、都市形態別の投与の現状を分析する。全体として効果と有害事象の予測に関わる宿主および腫瘍諸因子に関してretrospectiveに解析検討する。また今後投与する症例を登録しProspectiveにも同様の検討を行う。同時に付随研究として、可能な症例においては生検組織を用いて効果予測と有害事象発現を予測し得るbiomarkerの探索的研究を行う。結果として個体、腫瘍の状態に基づく進行肝細胞癌に対するテーラーメイド治療の確立を展望する。

A. 研究目的

切除不能肝細胞癌に対する分子標的治療を集約し、その効果と有害事象発現を予測し得る因子を明らかにする。付随研究としてこれらを予測し得るbiomarkerを探索研究する。結果として進行肝細胞癌に対するテーラーメイド医療の確立を展望する。

B. 研究方法

retrospectiveとprospectiveの二つの研究を行う。  
retrospective study；参加施設におけるカルテ調査結果をもとに、これまで分子標的薬治療を施行した症例に関して、患者背景、血液検査データ、画像所見を集約し効果予測、予後予測、有害事象発現に関わる因子をretrospectiveに解析検討する。また可能な症例においては、付随研究として腫瘍組織の包埋切片からRNA,DNAを抽出しそれぞれ効果に関わる遺伝子群の定量的測定、体細胞変異解析を行う。

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言、厚生労働省「疫学に関する倫理指針」、厚生労働省・文部科学省・経済産業省の三者合同「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。全ての集計データは連結可能匿名化する。

Prospective study；参加施設において今後分子標的薬治療を施行する症例を登録し、retrospective studyと同様の検討を行う。

C. 研究結果

各施設にて倫理委員会の承認を得て、12施設391例の症例データが集積された。生存解析の可能な371例につき、解析を行った。

患者背景

全371例の内訳は  
性別；男性：女性：298：73  
平均年齢：71歳（37-89歳）  
ウイルスマーカー：HBV+：64例, HCV+：210例  
Stage, II:III:IVA:IVB=12:128:86:145  
転移部位：肺：73, 骨：52, 副腎：13  
門脈浸潤：94例  
腫瘍占拠率50%以上 41例  
ECOG Performance Status: 0/1/2=276/84/11例  
Child Pugh:A/B/C=293/75/3例  
BCLC A/B/C/D=2/132/234/3例  
病理組織：高分化23例, 中分化30例, 低分化13例  
未分化5例, 混合型肝癌: 2例  
治療前血液検査所見 中央値（最低値-最高値）  
ALB: 3.5 g/dl (1.9-5.2)  
T-BIL: 0.81 mg/dl (0.29-4.7)  
血小板：11.8 万 (5.1-17.2)  
AST: 54 IU/l (18-791)  
ALT :37 IU/l (4-380)  
AFP: 162 ng/ml (1.9-146000)  
DCP 162 mAU/ml (9-1685300)

治療経過

前治療 TACE314例, RFA:193例, 手術35例, 全身化学療法58例  
後治療 TACE56例, 化学療法54例, 放射線13例  
開始量:800mg/400mg=153/218例  
効果判定：modified RECISTでの判定  
CR/PR/SD/PD/NE=6/39/134/114/78例  
奏効率：12.1%, 病勢制御率：61.1%  
死因：癌死182例, 肝不全:23例, 他病死22例, 副作用2例、不詳26例, 生存116例

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））  
分担研究報告書

**生存解析**

全生存期間中央値:266日

1年生存率：40%， 3年生存率：7%

無増悪生存率：99日

生存に寄与する因子の解析

性別、PS、Child、開始量、腫瘍占拠率、門脈腫瘍栓、BCLC stage、転移有無、ALT、AST、ChE、腹水有無、AFP、DCP について解析した。

単変量解析にて、Child B、PS1以上、腫瘍占拠率50%以上、腹水あり、転移あり、門脈腫瘍栓あり、ChE140未満、AST52以上、AFP 180以上、DCP: 900以上が予後不良因子と考えられた。

多変量解析にて、腹水あり、AST高値、遠隔転移あり、門脈浸潤あり、AFP高値、DCP高値が独立した予後不良因子として抽出された。

**D. 考察**

海外における諸報告に比べて本邦でのsorafenib投与症例は高齢であり、前治療としてTACEを繰り返してきた症例が多いことがこれまでに指摘されてきたが、本検討でもそれに違わぬ結果であった。また、企業の実施した特定使用成績調査の結果と患者背景に明らかな差異は認めていない。本研究の対象はがんに特化した病院ではなく救急医療や地域医療を担う各地域の基幹病院を中心としており、本研究の患者対象は比較的偏りのない日本の実臨床を反映していることが推察される。

これまでに肝癌に対する分子標的治療薬sorafenibの予後因子については多数の報告がなされてきており、本検討における371例での解析結果でもそれらと同様「低い肝予備能」「門脈浸潤」「腫瘍マーカー高値」などが独立した予後不良因子として抽出された。今後Child 分類別、癌のstage別の解析や、SHARP試験で除外基準となった高齢者や血小板低値症例の解析などを行うことで、sorafenibを投与すべき対象をより明確に示していくことが望まれる。また、PR以上の効果を認めた症例が一定数あり、それらの患者背景および遺伝子検索を行うことで、sorafenib奏功例の特徴をつかむことが期待できる。

今後、さらに登録症例数を増やし、より詳細な解析を順次施行予定である。

**E. 結論**

全国赤十字病院における肝癌分子標的治療の実態が明らかになった。肝予備能および腫瘍因子が予後規定因子となり得ると考えられた。今後さらに詳細な検討を予定する。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

別紙

**2. 学会発表**

別紙

**H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**  
特になし

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

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
Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, Chiba T.	Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study.	Journal of Gastroenterology	47	444-451	2012
Kita R, Sakamoto A, Nagata Y, Nishijima N, Ikeda A, Matsuo H, Okada M, Ashida S, Taniguchi T, Kimura T, Osaki Y,	Visualization of blood drainage area from hypervascular hepatocellular carcinoma on ultrasonographic images during hepatic arteriogram: Comparison with depiction of drainage area on contrast-enhanced ultrasound	Hepatology Reseach	42	999-1007	2012
Nishijima N, Marusawa H, Ueda Y, Takahashi A, Nasu A, Osaki Y, Kou T, Yazumi S, Fujiwara T, Tsuchiya S, Shimizu K, Uemoto S, Chiba T,	Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos(t)ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing.	PLoS ONE	7	e35052	2012
Nishikawa H, Osaki Y, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Henmi S, Sakamoto A, Ishikawa T, Saito S, KitaR, Kimura T,	Branched-chain amino acid granules treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma.	World Journal of Gastroenterology	18	1379-1384	2012

Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, Kimura T,	Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in Japan.	Cancers.	4	165-183	2012
Nishikawa H, Tsudo M, Osaki Y	Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: A single center experience.	Oncology Reports	28	835-840	2012
Nishikawa H, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y.	The effect of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C infection in elderly patients.	BMC Research Notes	5	135	2012
Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, Hatamaru K, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T	Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and safety in Elderly patients.	Journal of Gastrointestinal and liver Diseases	21	397-405	2012
Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, Kimura T, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Saito S, Nasu A.	Transcatheter Arterial Infusion Chemotherapy prior to Radiofrequency Thermal Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma Reduces the Risk of Intrahepatic Distant Recurrence.	International Journal of Oncology.	41	903-909	2012
Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, Hatamaru K, Henmi S, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.	Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical outcome and safety in elderly patients.	Journal of gastrointestinal and liver diseases	21	397-405	2012
Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.	Comparison of the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma.	Experimental and Therapeutic medicine	4	381-386	2012

Y Eso, H Marusawa, Y Osaki.	Hepatobiliary and Pancreatic: Detection of early hepatocellular carcinoma by enhanced magnetic resonance imaging.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	27	416	2012
Ikeda A, Kita R, Nasu A, Nishijima N, Matsuo H, Kimura T, Osaki Y, Ohbu M.	Idiopathic portal hypertension with multiple hepatic hyperplastic nodules supplied by portal vein.	Annals of Hepatology	11	572-573	2012
Eso Y, Marusawa H, Tsumura T, Okabe Y, Osaki Y.	Endoscopic ultrasonography-guided transgastric drainage of infectious biloma following radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma	Digestive Endoscopy	24	390	2012
Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A	Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report.	Cancer Science	103	921-925	2012
Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, Ohara E, Sakamoto A, Hatamaru K, Henmi S, Saito S, Nasu A, Komekado H, Kita R, Osaki Y, Kitamura T,	Impact of Pretreatment Serum Cholinesterase Level in Unresectable Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib.	Molecular and Clinical Oncology	1	241-248	2013
Takeda N, Nishikawa H, Iguchi E, Masuda F, Kita R, Kimura T, Osaki Y,	Sorafenib-induced acute interstitial pneumonia in patients with advanced hepatocellular carcinoma: report of three cases	Clinical Journal of Gastroenterology.	5	407-412	2012
Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers	Journal of Gastroenterology	in press		
Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Matsuda F, Nakajima J, Sakamoto A, Hatamaru K, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.	Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes.	Journal of Gastroenterology.	in press		

Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T	The Effect of Long-term Supplementation with Branched-chain Amino Acid Granules in Patients With Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Thermal Ablation	Journal of Clinical Gastroenterology	in press		
犬塚 義, 大崎往夫, 松田史博, 坂本 梓, 幡丸景一, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 若狭朋子, 萩原 智, 工藤正俊	エンテカビル・ペグインターフェロン $\alpha$ -2b併用48週治療にてHBs抗原が消失したB型慢性肝炎の1例	肝臓	53	42-71	2012
竹田治彦, 大崎往夫, 犬塚義, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 幡丸景一, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 木村 達.	肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定におけるmodified RECIST の妥当性と問題点—当院での経験より—	肝臓	53	147-154	2012
木村 達, 大崎往夫	小型肝細胞癌に対するラジオ波熱凝固療法を主体とした治療戦略	消化器内科	55	617-626	2012
西川浩樹, 大崎往夫	RFA	肝胆膵	65	1353-1358	2012
竹田治彦, 西川浩樹, 井口恵里子, 大原芳. 章, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 邊見慎一郎, 幡丸景一, 齋藤澄夫, 那須章洋, 米門秀行, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫.	進行肝細胞癌患者に対するソラフェニブ療法における血中コリンエステラーゼ値の意義についての検討	The Liver Cancer Journal	4	312-313	2012
竹田治彦, 西川浩樹, 井口恵里子, 大原芳章, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 邊見慎一郎, 幡丸景一, 齋藤澄夫, 那須章洋, 米門秀行, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫	ソラフィニブ投与中に間質性肺炎を発症した進行肝細胞癌の3症例	The Liver Cancer Journal	4	318-319	2012

大崎往夫, 木村達, 谷口敏勝	超音波による診断の 進歩—診断とスクリ ーニング・サーベイ ランス	内科	109	403-407	2012
大崎往夫	Sorafenib治療の現状 と問題点	SORAFENIB PRACTICE BOOK		5-11	2012
大崎往夫	PegIFN/Ribavirin併用 療法の発癌抑制の検 討	JSH2012	ランチョン セミナー	5-7	2012
坂本 梓, 喜多竜一, 井口恵里子, 赤穂 宗一郎, 越川頼光, 犬塚 義, 竹田治彦, 金坂 卓, 中島 潤, 松田史博, 幡丸景一, 邊見慎一 郎, 石川哲朗, 齋藤 澄夫, 西川浩樹, 関 川 昭, 津村剛彦, 圓尾隆典, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫.	Gd - EOB - DTPA造 影MRIの肝細胞相に て低信号を呈する非 多血性肝腫瘍症例の 検討	肝血流動態 イメージ研 究会 シンポ ジウム記録 集	17	19-22	2012



雑誌 (論文)

1. Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, Chiba T.  
Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study.  
*Journal of Gastroenterology.* 47:444-451, 2012.
2. Ryuichi Kita, Azusa Sakamoto, Yoshiaki Nagata, Norihiro Nishijima, Atsuyuki Ikeda, Hiroo Matsuo, Mitsumasa Okada, Shinji Ashida, Toshikatsu Taniguchi, Toru Kimura, Yukio Osaki.  
Visualization of blood drainage area from hypervascular hepatocellular carcinoma on ultrasonographic images during hepatic arteriogram: Comparison with depiction of drainage area on contrast-enhanced ultrasound.  
*Hepatology Reseach.* 42:999-1007, 2012.
3. Norihiro Nishijima, Hiroyuki Marusawa, Yoshihide Ueda, Ken Takahashi, Akihiro Nasu, Yukio Osaki, Tadayuki Kou, Shujiro Yazumi, Takeshi Fujiwara, Soken Tsuchiya, Kazuharu Shimizu, Shinji Uemoto, Tsutomu Chiba.  
Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos (t) ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing.  
*PLoS ONE.* 7:e35052, 2012.
4. Hiroki Nishikawa, Yukio Osaki, Tadashi Inuzuka, Haruhiko Takeda, Jun Nakajima, Fumihiko Matsuda, Shinichiro Henmi, Azusa Sakamoto, Tetsuro Ishikawa, Sumio Saito, Ryuichi Kita, Toru Kimura.  
Branched-chain amino acid granules treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma.  
*World Journal of Gastroenterology.* 18:1379-1384, 2012.
5. Hiroki Nishikawa, Yukio Osaki, Ryuichi Kita, Toru Kimura.  
Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in Japan.  
*Cancers.* 4:165-183, 2012.
6. Nishikawa H, Tsudo M, Osaki Y.  
Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: A single center experience.  
*Oncology Reports.* 28:835-840, 2012.
7. Nishikawa H, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y.  
The effect of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C infection in elderly patients.  
*BMC Research Notes.* 5:135, 2012.
8. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, Hatamaru K, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.  
Percutaneous radiofrequency ablation therapy for recurrent hepatocellular carcinoma.  
*ANTICANCER RESEARCH.* 32:5059-5065, 2012.

9. Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, Kimura T, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Saito S, Nasu A.  
Transcatheter Arterial Infusion Chemotherapy before Radiofrequency Thermal Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma Reduces the Risk of Intrahepatic Distant Recurrence.  
*International Journal of Oncology*. 41:903-909, 2012.
10. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, Hatamaru K, Henmi S, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.  
Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical outcome and safety in elderly patients.  
*Journal of gastrointestinal and liver diseases*. 21:397-405, 2012.
11. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.  
Comparison of the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma.  
*Experimental and Therapeutic medicine*. 4:381-386, 2012.
12. Y Eso, H Marusawa, Y Osaki.  
Hepatobiliary and Pancreatic: Detection of early hepatocellular carcinoma by enhanced magnetic resonance imaging.  
*Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 27:416, 2012.
13. Atsuyuki Ikeda, Ryuichi Kita, Akihiro Nasu, Norihiro Nishijima, Hiroo Matsuo, Toru Kimura, Yukio Osaki, Makoto Ohbu.  
Idiopathic portal hypertension with multiple hepatic hyperplastic nodules supplied by portal vein.  
*Annals of Hepatology*. 11:572-573, 2012.
14. Eso Y, Marusawa H, Tsumura T, Okabe Y, Osaki Y.  
Endoscopic ultrasonography-guided transgastric drainage of infectious biloma following radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.  
*Digestive Endoscopy*. 24:390, 2012.
15. Hidenori Toyoda, Takashi Kumada, Yukio Osaki, Toshifumi Tada, Yuji Kaneoka, Atsuyuki Maeda.  
A novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report.  
*Cancer Science*. 103:921-925, 2012.
16. Haruhiko Takeda, Hiroki Nishikawa, Eriko Iguchi, Yoshiaki Ohara, Azusa Sakamoto, Keiichi Hatamaru, Shinichiro Henmi, Sumio Saito, Akihiro Nasu, Hideyuki Komekado, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Yukio Osaki.  
Impact of Pretreatment Serum Cholinesterase Level in Unresectable Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib.  
*Molecular and Clinical Oncology*. doi:10.3892/mco.2012.48.
17. Haruhiko Takeda, Hiroki Nishikawa, Eriko Iguchi, Fumihiko Matsuda, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Yukio Osaki.  
Sorafenib-induced acute interstitial pneumonia in patients with advanced hepatocellular carcinoma: report of three cases  
*Clinical Journal of Gastroenterology*. 5:407-412, 2012.

18. Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K.  
Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers.  
Journal of Gastroenterology. in press.
19. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Matsuda F, Nakajima J, Sakamoto A, Hatamaru K, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.  
Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes.  
Journal of Gastroenterology. in press.
20. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T.  
The Effect of Long-term Supplementation with Branched-chain Amino Acid Granules in Patients With Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Thermal Ablation.  
Journal of Clinical Gastroenterology. in press
21. 大塚 義, 大崎往夫, 松田史博, 坂本 梓, 幡丸景一, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 若狭朋子, 萩原 智, 工藤正俊.  
エンテカビル・ペグインターフェロン $\alpha$ -2b 併用 48 週治療にて HB s 抗原が消失した B 型慢性肝炎の 1 例.  
肝臓. 53 : 42-71, 2012.
22. 竹田治彦, 大崎往夫, 大塚義, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 幡丸景一, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 木村 達.  
肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における modified RECIST の妥当性と問題点—当院での経験より—.  
肝臓. 53 : 147-154, 2012.
- 刊行物
23. . 木村 達, 大崎往夫.  
小型肝細胞癌に対するラジオ波熱凝固療法を主体とした治療戦略.  
消化器内科. 55 : 617-626, 2012.
24. 西川浩樹, 大崎往夫.  
RFA.  
肝胆膵. アークメディア P1353-1358, 2012.
25. 西川浩樹.  
肝細胞癌治療 (TACE, RFA) における分岐鎖アミノ酸顆粒投与の意義.  
肝硬変の栄養療法の新時代. アークメディア P57-62, 2012.
26. 竹田治彦, 西川浩樹, 井口恵里子, 大原芳 章, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 邊見慎一郎, 幡丸景一, 齋藤澄夫, 那須章洋, 米門秀行, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫.  
進行肝細胞癌患者に対するソラフェニブ療法における血中コリンエステラーゼ値の意義についての検討.  
The Liver Cancer Journal. 4 : 312-313, 2012.
27. 竹田治彦, 西川浩樹, 井口恵里子, 大原芳章, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 邊見慎一郎, 幡丸景一, 齋藤澄夫, 那須章洋, 米門秀行, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫.  
ソラフィニブ投与中に間質性肺炎を発症した進行肝細胞癌の 3 症例.  
The Liver Cancer Journal. 4 : 318-319, 2012

28. 大崎往夫, 木村 達, 谷口敏勝.  
超音波による診断の進歩—診断とスクリーニング・サーベイランス,  
内科. 南江堂 109 : 403-71, 2012.
29. 大崎往夫.  
Sorafenib 治療の現状と問題点.  
SORAFENIB PRACTICE BOOK. アークメディア P5-11, 2012.
30. 大崎往夫.  
PegIFN/Ribavirin 併用療法の発癌抑制の検討.  
第 48 回日本肝臓学会総会 ランチョンセミナー記録. P5-711, 2012.
31. 喜多竜一.  
Conventional CT による動注 CT—今日における臨床的有用性—.  
第 17 回肝血流動態イメージ研究会 シンポジウム記録集. 嵯峨野出版 P39-451, 2012.
32. 坂本 梓, 喜多竜一, 井口恵里子, 赤穂宗一郎, 越川頼光, 犬塚 義, 竹田治彦, 金坂 卓, 中島 潤, 松田史博,  
幡丸景一, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 関川 昭, 津村剛彦, 圓尾隆典, 岡部純弘, 木村 達,  
大崎往夫.  
Gd - EOB - DTPA 造影 MRI の肝細胞相にて低信号を呈する非多血性肝腫瘤症例の検討.  
第 17 回肝血流動態イメージ研究会 シンポジウム記録集. 嵯峨野出版 P19-221, 2012.