

- hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study. *Int J Cancer*, 2013.
- 6) Arataki K., Hayes C.N., Akamatsu S., Akiyama R., Abe H., Tsuge M., Miki D., Ochi H., Hiraga N., Imamura M., Takahashi S., Aikata H., Kawaoka T., Kawakami H., Ohishi W. and Chayama K., Circulating microRNA-22 correlates with microRNA-122 and represents viral replication and liver injury in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 2013. 85(5): p. 789-98.
 - 7) Kosaka K., Hiraga N., Imamura M., Yoshimi S., Murakami E., Nakahara T., Honda Y., Ono A., Kawaoka T., Tsuge M., Abe H., Hayes C.N., Miki D., Aikata H., Ochi H., Ishida Y., Tateno C., Yoshizato K., Sasaki T. and Chayama K., A novel TK-NOG based humanized mouse model for the study of HBV and HCV infections. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013.
 - 8) 柘植雅貴、茶山一彰「HBV の感染実験系」*Hepatology Practice* 第1巻 B型肝炎の診療を極める、文光堂、185-192、2013
 - 9) 柘植雅貴、茶山一彰「B型肝炎、D型肝炎」カラー版 消化器病学、西村書店、1150-1155、2013
2. 学会発表
- 1) 村上英介、柘植雅貴、大野敦司、本田洋士、河岡友和、三木大樹、平賀伸彦、今村道雄、相方 浩、高橋祥一、越智秀典、茶山一彰「薬剤耐性B型肝炎ウイルスに対するテノホビルの抗ウイルス効果と Genotype による相違の検討」第99回日本消化器病学会総会、一般演題
 - 2) 柘植雅貴、森 奈美、村上英介、相坂康之、吉良臣介、河岡友和、高木慎太郎、平松 憲、今村道雄、兵庫秀幸、川上由育、相方 浩、高橋祥一、茶山一彰「悪性腫瘍に対する化学療法施行によりHBV再活性化を来した33症例の検討」第99回日本消化器病学会総会、一般演題
 - 3) 柘植雅貴、平賀伸彦、今村道雄、越智秀典、高橋祥一、茶山一彰「ヒト肝細胞キメラマウスを用いたHBV・HCV感染に伴うヒト肝細胞内遺伝子発現変化の解析」第50回日本臨床分子医学会 ポスター
 - 4) 柘植雅貴、高橋祥一、茶山一彰「HBV感染に伴うヒト肝細胞内免疫応答の変化」第49回日本肝臓学会総会 シンポジウム
 - 5) 村上英介、柘植雅貴、平賀伸彦、阿部弘美、大野敦司、本田洋士、河岡友和、三木大樹、今村道雄、相方 浩、高橋祥一、越智秀典、茶山一彰「薬剤耐性B型肝炎ウイルスに対するテノホビルの抗ウイルス効果の検討」第49回日本肝臓学会総会 一般演題
 - 6) 柘植 雅貴、村上英介、平賀 伸彦、阿部弘美、今村 道雄、茶山 一彰「薬剤耐性 HBV に対する核酸アナログ製剤の抗ウイルス効果の検討と genotype による相違」第9回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム
 - 7) 柘植 雅貴、村上英介、茶山一彰「薬剤耐性 HBV に対するテノホビルの抗ウイルス効果と genotype による相違」第17回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション
 - 8) 村上英介、柘植雅貴、菅 宏美、藤野初江、小林知樹、福原崇之、柘木慶一、大野敦司、苗代典昭、中原隆志、本田洋士、宮木大輔、占部綾子、横山聡栄、河岡友和、三木大樹、平賀伸彦、平松 憲、今村道雄、兵庫秀幸、川上由育、相方 浩、高橋祥一、茶山一彰「当院における核酸アナログ製剤の治療効果の解析」第17回日本肝臓学会大会 ポスター
 - 9) Masataka Tsuge, Eisuke Murakami, Michio Imamura, Hiromi Abe, Daiki Miki, Nobuhiko Hiraga, Hidenori Ochi, C. Nelson Hayes, Hiroyuki Ginba, Kazuhiro Matsuyama, Hiroiku Kawakami, Kazuaki Chayama. Monitoring serum HBV RNA is useful for predicting rebound of hepatitis after the discontinuation of nucleotide analogue therapy in chronic hepatitis B patients. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) ポスター
 - 10) Eisuke Murakami, Masataka Tsuge, Nobuhiko Hiraga, Tomokazu Kawaoka, Atsushi Ohno, Takashi Nakahara, Daiki Miki, Hiromi Abe, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Hidenori Ochi, C Nelson Hayes, Chise Tateno, Katsutoshi Yoshizato, Kazuaki Chayama. Antiviral effect of tenofovir disoproxil fumarate

on drug-resistant HBV clones and different susceptibility between HBV genotype A and C. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) ポスター

- 11) Nami Mori, Masataka Tsuge, Yoshiiku Kawakami, Hiroiku Kawakami, Kazuaki Chayama. Th1/2 ratio was associated with anti-viral effects of sequential therapy with lamivudine and interferon- α in HBe antigen-positive chronic hepatitis B patients. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) ポスター
- 12) 占部綾子, 柘植雅貴, 茶山一彰「当院における B 型急性肝炎の解析」第 40 回日本肝臓学会西部会 ワークショップ

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）

分担研究報告書

千葉大学における B 型肝炎の核酸アナログ薬治療の現状について

研究分担者 神田 達郎 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 講師
研究協力者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授
今関 文夫 千葉大学総合安全衛生管理機構 機構長 教授
新井 誠人 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 講師

研究要旨：核酸アナログ中止時の HBs 抗原量が 800 IU/mL 未満の症例では肝炎再燃のリスクが比較的低いことが報告されている。治療効果がより強力なペグインターフェロンの使用により HBs 抗原量が 800 IU/mL 以上の症例でも核酸アナログ中止が可能となるのではないかと考え、当科における核酸アナログ投与継続症例の HBs 抗原量を検討した。今後はこれら HBs 抗原量 800 IU/mL 以上の症例においてペグインターフェロンの使用により安全な核酸アナログが中止可能かどうかを検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

核酸アナログ中止時の HBs 抗原量が 800IU/mL 未満の症例では肝炎再燃のリスクが比較的低いことが報告されている。我々の検討でも B 型慢性肝炎核酸アナログ使用症例において、通常型インターフェロン併用によるシークエンシャル療法により核酸アナログを中止した症例について検討した結果、HBe 抗原陽性症例では核酸アナログ投与中に HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性への Seroconversion を起こした症例ではインターフェロン中止後も肝機能が落ち着いていることが観察された。また 35 歳以下の HBe 抗原陽性症例では HBs 抗原量が 800 IU/mL 以上の症例でも中止成功例が存在することが判明している。

治療効果がより強力なペグインターフェロンの使用により HBs 抗原量が 800 IU/mL 以上の症例でも核酸アナログ中止が可能となるのではないかと考え、当科における核酸アナログ投与継続症例の HBs 抗原量を検討した。

B. 研究方法

2000 年から 2011 年まで当科にて核酸アナログを使用開始した B 型肝炎 275 例(性別 男性/女性：187/88、現年齢 56±12 歳)を対象とした。初回使用した核酸アナログはエンテカビル

185 例、ラミブジン 90 例である。

各症例の HBe 抗原、HBe 抗体の状態および HBs 抗原の状態および HBs 抗原量を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮：千葉大学では少数民族を含む人権に十分配慮を行なっている。臨床検体は千葉大学医学部倫理委員会の承諾を得た上で取り扱う。

C. 研究結果

(1) HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性への Seroconversion 例、HBe 抗体持続陽性例、HBe 抗原陰性/HBe 抗体陰性持続例、および HBe 抗原持続陽性例はそれぞれ 68 例、142 例、10 例、および 54 例であった (HBe 抗原状態不明 1 例)。

(2) HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性への Seroconversion 例 68 例中 HBs 抗原量(IU/mL)は 54 例(陰性/<200/~1000/~2000/2000<:4/9/11/12/18)で評価可能であり、核酸アナログを中止継続中の症例は 6 例 (1/1/1/1/2)のみであった。核酸アナログ中止困難と思われる免疫抑制剤使用例、肝硬変例、70 歳以上の高齢者、IFN アレルギー症例を除いた 31 例で検討すると HBs 抗原量陰性/<200/~1000/~2000/2000<はそれぞれ

1/3/5/10/12であった。HBs抗原量陰性例を除くとHBs抗原量<2,000 IU/mLの症例は18例であった。

(3) HBe抗体持続陽性例142例中HBs抗原量は62例(陰性/<200/~1000/~2000/2000<: 2/17/15/13/15)で評価可能であり、核酸アナログを中止継続中の症例は4例(0/0/1/1/2)のみであった。核酸アナログ中止困難と思われる免疫抑制剤使用例、肝硬変例、70歳以上の高齢者、IFNアレルギー症例を除いた26例で検討するとHBs抗原量陰性/<200/~1000/~2000/2000<はそれぞれ0/4/8/7/7であった。HBs抗原量<2,000IU/mLの症例は19例であった。

(4) HBe抗原陰性/HBe抗体陰性持続例10例中HBs抗原量は7例(陰性/<200/~1000/~2000/2000<:1/2/2/1/1)で評価可能であり、核酸アナログを中止した症例はみられなかった。核酸アナログ中止困難と思われる免疫抑制剤使用例、肝硬変例、70歳以上の高齢者、IFNアレルギー症例を除いた5例で検討するとHBs抗原量陰性/<200/~1000/~2000/2000<はそれぞれ0/1/2/1/1であった。HBs抗原量<2,000 IU/mLの症例は4例であった。

(5) HBe抗原持続陽性例54例中HBs抗原量34例(陰性/<200/~1000/~2000/2000<: 0/3/4/6/21)で評価可能であり、核酸アナログを中止した症例はみられなかった。核酸アナログ中止困難と思われる免疫抑制剤使用例、肝硬変例、70歳以上の高齢者、IFNアレルギー症例を除いた22例で検討するとHBs抗原量陰性/<200/~1000/~2000/2000<はそれぞれ0/1/3/4/14であった。HBs抗原量<2,000 IU/mLの症例は8例のみであった。

(6) HBs抗原の消失はHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのSeroconversion例、HBe抗体持続陽性例およびHBe抗原陰性/HBe抗体陰性持続例においてそれぞれ、54例中4例(7.4%)、62例中2例(3.2%)、および7例中1例(14.2%)みられ、全体では158例中7例(4.4%)にみられた。

(7) HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのSeroconversion例、HBe抗体持続陽性例、およびHBe抗原陰性/HBe抗体陰性持続例を検討すると、それぞれ19例、19例、および4例がHBs

抗原量<2,000 IU/mLの症例であった(HBs抗原陰性化例は除く)。

(8) HBe抗原持続陽性例の検討では、8例がHBs抗原量<2,000 IU/mLの症例であり、40歳以下の症例は5例のみであった。

D. 考察

本研究では核酸アナログ中止困難と思われる免疫抑制剤使用例、肝硬変例、70歳以上の高齢者、IFNアレルギー症例を除き、ペグインターフェロンが使用可能な症例についてHBs抗原量を検討したところ、HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのSeroconversion例、HBe抗体持続陽性例、HBe抗原陰性/HBe抗体陰性持続例、およびHBe抗原持続陽性例において、それぞれ30例、26例、5例、および22例がHBs抗原陽性であった(HBs抗原陰性例はHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのSeroconversion症例で1例のみ見られた)。これら83例ではペグインターフェロンの使用が可能であり核酸アナログが中止可能か否か解析する必要がある。

一般にペグインターフェロンの治療効果は通常型インターフェロンと比較し強力であることが知られており、その使用例ではより多くのHBs抗原陰性化例が見られ、治療効果もより良好であることが知られている。核酸アナログ中止時のHBs抗原量が800 IU/mL未満の症例では肝炎再燃のリスクが比較的低いことが報告されている。今後はペグインターフェロンの使用により安全な核酸アナログが中止可能かどうかをより詳細に検討する必要があると考えられた。

E. 結論

ペグインターフェロンが使用可能な症例についてHBs抗原量を検討した。今後治療効果がより強力なペグインターフェロンの使用により、安全な核酸アナログが中止可能かどうかをより詳細に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masato Nakamura, Tatsuo Kanda, Tatsuo Miyamura, Shuang Wu, Shingo Nakamoto, Osamu Yokosuka. Alanine Aminotransferase Elevation during Peginterferon Alpha-2a or Alpha-2b plus Ribavirin Treatment. *Int J Med Sci* 10(8):1015-1021, 2013.
- 2) Masato Nakamura, Tatsuo Kanda, Shingo Nakamoto, Tatsuo Miyamura, Xia Jiang, Shuang Wu, Osamu Yokosuka. No correlation between PNPLA3 rs738409 genotype and fatty liver and hepatic cirrhosis in Japanese patients with HCV. *PLOS ONE* 8(12):e81312, 2013.
- 3) Tatsuo Kanda, Xia Jiang, Shingo Nakamoto, Masato Nakamura, Tatsuo Miyamura, Shuang Wu, Osamu Yokosuka. Different effects of three interferons L on Toll-like receptor-related gene expression in HepG2 cells. *Cytokine* 64(2):577-583, 2013.
- 4) Xia Jiang, Tatsuo Kanda, Takeshi Tanaka, Shuang Wu, Shingo Nakamoto, Fumio Imazeki, Osamu Yokosuka. Lipopolysaccharide blocks induction of unfolded protein response in human hepatoma cell lines. *Immunol Lett* 152(1):8-15, 2013.
- 5) Tomoo Miyauchi, Tatsuo Kanda, Masami Shinozaki, Hidehiro Kamezaki, Shuang Wu, Shingo Nakamoto, Kazuki Kato, Makoto Arai, Shigeru Mikami, Nobuyuki Sugiura, Michio Kimura, Nobuaki Goto, Fumio Imazeki, Osamu Yokosuka. Efficacy of lamivudine or entecavir against virological rebound after achieving HBV DNA negativity in chronic hepatitis B patients. *Int J Med Sci* 10(6):647-652, 2013.
- 6) 神田達郎. 私の処方 腎機能障害をもつB型肝炎患者における核酸アナログ製剤の処

方. *Modern Physician* 34(1):93-94, 2014

- 7) 神田達郎, 横須賀収. HBV 薬剤耐性変異株とその対応 特集:ウイルス性肝炎の最近の話題(B型肝炎, C型肝炎を中心に) 成人病と生活習慣病 43 (11):1359-1362, 2013.
- 8) 神田達郎, 宮村達雄, 中村昌人, 姜霞, 呉霜, 中本晋吾, 横須賀収. HBx 蛋白, integrationと whole genome sequencing 肝胆膵 67(1):81-85, 2013.
- 9) 神田達郎, 宮村達雄, 中本晋吾, 新井誠人, 横須賀収. B型肝炎のインターフェロン治療. *Modern Physician* 33(4):431-434, 2013.

2. 学会発表

- 1) Shingo Nakamoto, Tatsuo Kanda, Shuang Wu, Xia Jiang, Tatsuo Miyamura, Fumio Imazeki, Hiroshi Shirasawa, Chiaki Nakaseko, Osamu Yokosuka. Reactivation of hepatitis B after hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancy. The 64th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases, Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA, 2013. 11.1-5.
- 2) Shuang Wu, Tatsuo Kanda, Tatsuo Miyamura, Xia Jiang, Shingo Nakamoto, Fumio Imazeki, Osamu Yokosuka. Cooperative effects of Hepatitis B virus and TNF might play important roles in hepatocarcinogenesis through activation of NF- κ B, metabolic and ER stress signaling. The 64th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases, Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA, 2013. 11.1-5.
- 3) Tomoo Miyauchi, Tatsuo Kanda, Hidehiro Kamezaki, Shuang Wu, Shingo Nakamoto, Makoto Arai, Fumio Imazeki, Osamu Yokosuka. Prevalence of viral breakthrough after HBV DNA negativity

was achieved by nucleos(t)ide analogues.
APASL Liver week, Suntec Singapore
International Convention & Exhibition
Center, Singapore, 2013.6.6-10.

- 4) Hidehiro Kamezaki, Tatsuo Kanda, Makoto Arai, Shuang Wu, Shingo Nakamoto, Tetsuhiro Chiba, Hitoshi Maruyama, Keiichi Fujiwara, Fumihiko Kanai, Fumio Imazeki, Fumio Nomura, Osamu Yokosuka. Improvement of adherence to ETV has a better influence on cumulative viral breakthrough rates than that to LAM. APASL Liver week, Suntec Singapore International Convention & Exhibition Center, Singapore, 2013.6.6-10.
- 5) 中本晋吾, 神田達郎, 横須賀收. 造血幹細胞移植におけるHBV再活性化に関する検討 第55回日本消化器病学会大会(グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール/白雲・慶雲), シンポジウム1: B型肝炎ウイルス再活性化の予防・治療の現状と課題 2013.10.9
- 6) 中村昌人, 神田達郎, 中本晋吾, 宮村達雄, 呉霜, 新井誠人, 今関文夫, 横須賀收. HBsAg消失例の検討からみたHBV再活性化予防について 第17回日本肝臓学会大会 第15会場: グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール/さくら・うずしお 2013.10.9
- 7) 亀崎秀宏, 神田達郎, 宮村達雄, 呉霜, 中本晋吾, 新井誠人, 今関文夫, 横須賀收. 当院におけるLAM10年とETV5年の長期成績と, 各製剤の問題点の検討 第17回日本肝臓学会大会 第15会場: グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール/さくら・うずしお 2013.10.9
- 8) 神田達郎, 中村昌人, 宮村達雄, 亀崎秀宏, 姜霞, 呉霜, 中本晋吾, 新井誠人, 今関文夫, 横須賀收. 通常型インターフェロンによるシークエンシャル療法を施行した症例の経過について 第17回日本肝臓学会大会 第15会場: グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール/さくら・うずしお

2013.10.9

- 9) 神田達郎, 厚川正則, 島田紀朋, 篠崎正美, 三上繁, 星野容子, 加藤慶三, 中本晋吾, 千葉哲博, 新井誠人, 今関文夫, 坪田昭人, 横須賀收. B型慢性肝炎に対する Peginterferon alfa-2a 単独および Sequential Therapy 施行時のHBs抗原量の推移に関する検討~多施設共同研究~ 第49回日本肝臓学会総会(京王プラザホテル 東京都新宿区), 2013.6.7

H. 知的財産権の出願・登録状況
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）

分担研究報告書

RESET study 症例における PegIFN 切り替え初期 HBV 指標の研究

研究分担者 姜 貞憲 手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長
研究協力者 松居 剛志 手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長

研究要旨：当研究班の RESET study に登録した当センター9 症例を対象とし、PegIFN 投与前及び開始 24 週時における HBV 感染関連指標の変化を観察した。同時期に PegIFN 投与を行った抗 HBV 治療 naïve B 型慢性肝炎 9 症例を対照とし、prospective cohort の方法で検討した。RESET9 症例では平均 7.5 年の核酸アナログ (NUCs) 先行投与を受けており、PegIFN への切り替え前後の HBV 感染指標は HBs 抗原量を除くと概ね測定限界以下で推移した。RESET 症例における HBs 抗原量は、投与開始 24 週時 0.31 ± 0.11 LIU/ml の減衰を示し、1LIU/ml 以上の減衰例を除く対照例 (0.10 ± 0.15) に比して有意差を認めた。PegIFN 投与 24 週時には、RESET 症例で HBsAg 量がより大きく減衰していたことから、NUCs の先行投与が PegIFN 切り替え後の PegIFN 投与効果を修飾している可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性 HBV 感染症に広く投与されている核酸アナログ製剤 (NUCs) を安全に中止する為の基準 (Matsumoto et. al., Hepatol Res 2012; 42: 139-149) を参考に、NA から Peg Interferon (IFN) 投与に切り替える試みが当研究班で進行中である。PegIFN 投与終了後も HBV 感染制御が良好な症例では、肝での HBV 増殖が抑制され長期的には HBV 感染の終息が期待されるため、慢性 HBV 感染の長期予後改善と医療費の軽減が見込まれる。

班研究の試みでは、NUCs 投与により HBV 増殖が抑制された B 型慢性肝炎 (CHB) 症例に対し PegIFN が投与されるが、NUCs 投与歴のない場合の PegIFN の抗 HBV 効果に比して差異が生じるか否かは不明である。

NUCs 投与から Peg IFN 投与へ切り替え後の CHB の臨床経過から、PegIFN 投与における治療前因子や NUCs を用いた前治療の影響を解明することは、NUCs 及び PegIFN の抗 HBV 効果を理解する上で一定の臨床的意義を有すると考えられる。本年度の研究では NUCs から PegIFN 投与へ切り替えた CHB における初期的抗 HBV 効果を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2012 年 9 月以降、本班研究 (RESET study) に登録した B 型慢性肝炎 9 例を対象、同時期に PegIFN α 2a を投与した抗 HBV 治療 naïve の CHB 9 例を対照とし、prospective cohort を行った。

治療前と治療後経時的に血中 HBs 抗原 (Ag)、HB コア関連抗原 (crAg)、HBV DNA を定量した。PegIFN 投与前に肝生検を施行し、肝組織学的検討を行い、肝組織中の HBV covalently closed circular (ccc) DNA を定量した。

(倫理面への配慮)

RESET study で定められた説明と同意を規定通りおこなった。肝生検の偶発症、血液採取時血清保存に対しては、何れも全例で文書を用いて説明し署名による同意及び承諾を得た。

C. 研究結果

NUCs から PegIFN に切り替えた RESET study CHB9 例の臨床背景を表 1 に示す。PegIFN 投与前の CHB naïve 症例に比して、NUCs から PegIFN 投与に切り替えた RESET study 症例では、PegIFN 投与前の年齢が高く、平均 7.5 年の NUCs 先行治療の結果、血液生化学、HBV 感染指標は何れも有意に低値を示した。特に、RESET 症例では、全例が HBeAg 陰性であり、その HBcrAg、

HBV DNA 量は極めて低値であった。他方、肝組織線維化程度には RESET, naïve 例の両者では明らかな差を認めなかった。

表1. PegIFN α 2a投与前の背景

	Naïve (n=9)	RESET (n=9)	p value
性, M/F, n	4 / 5	6 / 3	
年齢* \bar{s}	40.0 \pm 9.5	57.1 \pm 7.3	0.0005
NUCs投与期間 \bar{s} , 年		7.5 \pm 2.6	
ALT \bar{s} , U/L	132.7 \pm 164.7	19.3 \pm 8.7	0.0121
Plt \bar{s} , 10 ⁴ /ml	19.7 \pm 2.4	17.7 \pm 5.3	0.0424
HBsAg \bar{s} LIU/ml	3.7 \pm 0.7	2.8 \pm 1.1	0.0489
HBeAg + / -	4 / 5	0 / 9	
HBeAg \bar{s} , LU/ml	6.0 \pm 2.0	3.0 \pm 0.3	< 0.0001
HBV DNA \bar{s} , LCp/ml	7.0 \pm 1.5	2.1 \pm 0.4	< 0.0001
HBV genotypes, B \bar{j} /C	1 / 8	2 / 7	
肝 ccc DNA \bar{s} , LCp/mg	4.0 \pm 0.9	2.7 \pm 1.0	0.0331
肝組織 \bar{s} , F 0/1/2/3-4, n	0/8/1/0	2/4/3/0	
A 0/1/2/3, n	0/5/3/1	1/8/0/0	
NUCs中止後再燃risk Score 0 / 1-2 / 3-4		1 / 5 / 2	

*: PegIFN投与開始時, \bar{s} : mean \pm STD,

RESET 症例における HBV 感染指標のうち HBsAg, HBVDNA, HBeAg の PegIFN 投与開始後変動を図 1 に示す。表 1 で示したように Naïve CHB では治療前 HBVDNA, HBeAg 量が高く PegIFN 治療開始後低下傾向を示すが、RESET 症例では両者は PegIFN 投与前から測定限界以下であるため治療後の変動は観察し得ない。他方、HBsAg 量は RESET 症例でも PegIFN 投与開始時に 2.8 \pm 1.1LIU/ml を示しその後も定量可能範囲で変動した。そこで HBsAg 量の PegIFN 投与 24 週後での変化量を検討した。一般に CHB naïve 例では PegIFN により HBsAg 低下が著明な少数例が存在することが知られており、これらでは HBV DNA の顕著な低下も伴い PegIFN 投与終了後の HBV 制御が容易な症例とされている。図 2a において HBsAg 1LIU/ml 以上の減衰を示す 2 例も同様な症例と推測される。一方、それ以外の 7 症例では大幅な HBsAg 減衰は観察されなかった。そこで HBsAg 量減衰が他に比して突出した 2 例をはずれ値を示す例として除き、残る 7 例を RESET 群の比較対照とし検討した (図 2b) ところ、RESET 群は naïve 群に比して 24 週時の HBsAg 低下量が有意に低下していた。他方、RESET 症例においては HBsAg 量が 1LIU/ml 以上の低下を示す例は認めなかった。

D. 考察

RESET study は、一定の NUCs 治療効果が得られた CHB 症例に対し、NUCs を安全に中止する基準を念頭に症例を選定、NUCs を PegIFN に切り替え、その終了後も良好な HBV 制御を目指す試みと理解することができる。

このたびの我々の検討は、RESET 症例の PegIFN に対する初期的治療反応性を、CHB naïve 例における PegIFN 治療反応性との比較により検討した点に新規性が存在する。RESET 症例においては PegIFN 投与により治療開始 24 週時の HBsAg 量が naïve 症例に比してより大きく減衰することが示された。この事実から、先行した NUCs 投与効果によって PegIFN 投与効果が短期的には増強している可能性が示唆された。

今後は、1) PegIFN48 週投与中および終了後の HBV 感染指標 (HBV DNA, HBsAg, HBeAg, 肝組織 ccc DNA) の推移を同様に CHB naïve 例との比較でさらに検討し、2) RESET 例における NUCs 投与前後の HBV 指標と PegIFN 切り替え後の治療経過との関連を明らかにし、3) NUCs 単独投与例との比較により RESET 例における PegIFN 投与効果を検討することが求められる。

E. 結論

PegIFN 投与 24 週時において、RESET 症例では抗 HBV 治療 naïve 例に比して HBsAg 量がより大きく減衰していることが確認された。NUCs の先行投与が PegIFN 切り替え後の PegIFN 投与効果を修飾している可能性が存在する。

F. 健康危険情報

特に記す事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeshi Matsui, Jong-Hon Kang, Masanori Nojima, Akiko Tomonari, Hironori Aoki, Hajime Yamazaki, Kei Yane, Kunihiko Tsuji, Seisho Andoh, Sachiko Andoh, Hajime Sakai, Masayo Maemori, Hiroyuki Maguchi, and Yasuhito Tanaka. Reactivation of

Hepatitis B Virus in Patients With Undetectable HBsAg Undergoing Chemotherapy for Malignant Lymphoma or Multiple Myeloma. Journal of Medical Virology 2013; 85, 1900-6.

- 2) 松居剛志, 姜貞憲、田中靖人. 造血器悪性腫瘍の化学療法における HBV 再活性化対策—前向き研究を踏まえて. 消化器内科 2013; 57: 606-611.

2. 学会発表

- 1) 松居剛志, 姜貞憲、田中靖人. 造血器悪性腫瘍への化学療法における HBV 再活性化の前向き検討. 第 99 回日本消化器病学会総会ワークショップ 3 鹿児島 2013 年 3 月 22 日
- 2) 松居剛志, 姜貞憲、田中靖人. 札幌地区と名古屋地区における HBV genotype の分布とその変遷 第 49 回日本肝臓学会総会一般演題口演 東京 2013 年 6 月 7 日
- 3) 松居剛志, 姜貞憲 地方都市札幌における B 型急性肝炎の genotype 別臨床像と変遷第 40 回日本肝臓学会西部会ワークショップ岐阜 2013 年 12 月 7 日
- 4) Takeshi Matsuim, Jong-Hon Kang, Kazumasa Nagai, Hajime Yamazaki, Kunihiro Tsuji, Seisho Andoh, Sachiko Andoh, Hajime Sakai, Masayo Maemori, Hiroyuki Maguchi and Yasuhito Tanaka Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA Prevents Hepatitis Due to HBV Reactivation in Malignant Lymphoma or Multiple Myeloma. Asian Pacific Association for The Study of the Liver 2014. Poster, Brisbane. 14 Mar 2014,
- 5) 松居剛志, 姜貞憲、真口宏介 HBV 再活性化関連肝炎の検討 日本消化器病学会北海道支部会ワークショップ 札幌 2013 年 3 月 2 日
- 6) 松居剛志, 姜貞憲 酒井基、前森雅代、安藤佐知子、安藤精章 札幌肝胆膵研究会一般演題口演 札幌 2013 年 6 月 22 日
- 7) 山崎大、姜貞憲、松居剛志、青木敬則、

友成暁子、辻邦彦、児玉芳尚、桜井康雄、真口宏介慢性 HBV キャリアにおける再活性化肝障害の背景 第 49 回日本肝臓学会総会一般演題ポスター 東京 2013 年 6 月 7 日

- 8) 山崎大、姜貞憲、松居剛志、青木敬則、友成暁子、辻邦彦、児玉芳尚、桜井康雄、真口宏介山崎大、姜貞憲、松居剛志
- 9) 友成暁子、姜貞憲、松居剛志 B 型慢性肝疾患における HBV 遺伝子型別臨床像の検討 第 99 回日本消化器病学会総会ワークショップ 2 鹿児島 2013 年 3 月 23 日
- 10) 友成暁子、姜貞憲、松居剛志、青木敬則、山崎大、辻邦彦、児玉芳尚、桜井康雄、真口宏介 第 49 回日本肝臓学会総会一般演題ポスター 東京 2013 年 6 月 7 日

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

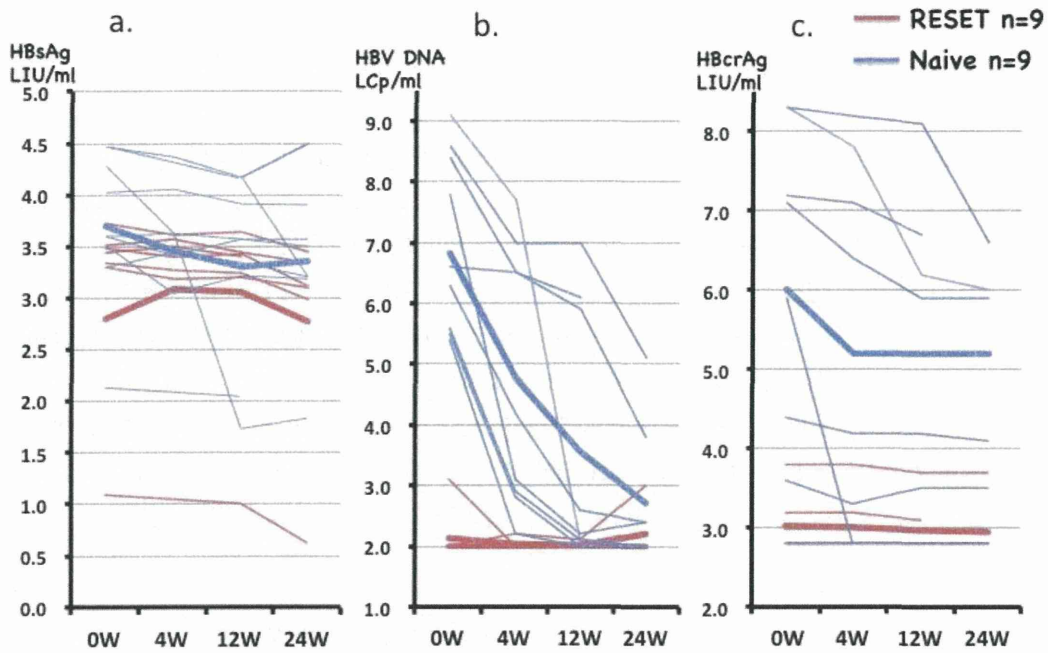


図1. PegIFN α 2a投与後のHBsAg(a), HBV DNA (b), HBcrAg(c)。RESET, naïve症例におけるHBsAg, HBV DNA, HBcrAgの平均値を太線で示す。

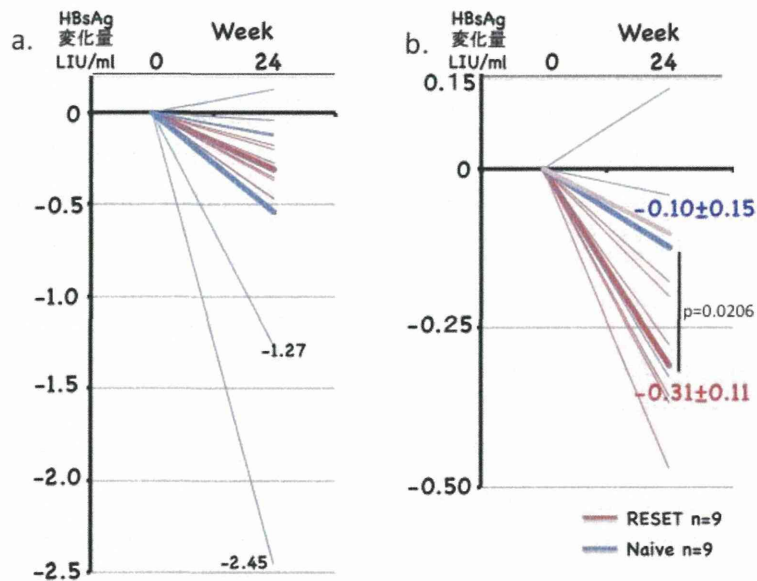


図2. PegIFN α 2a投与24w時HBsAg量の変化
 a. RESET9例とnaïve9例におけるHBsAg変化量を示す。
 b. naïve9例中PegIFN投与24週時点で1LIU/ml以上の減少を示す2例を除いて両群を比較した。RESET, naïve症例におけるHBsAg, HBV DNA, HBcrAgの平均値を太線で示す。

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）

分担研究報告書

Peg-interferon Sequential 療法の効果

研究分担者 黒崎雅之 武蔵野赤十字病院消化器科 部長

研究要旨：核酸アナログの長期投与後に、Drug free と HBs 抗原の陰性化を目標として Peg-interferon による Sequential 療法を施行した 26 例と、初回治療として Peg-interferon 単独療法を行った 32 例を解析した。HBs 抗原の 1.0Log 以上の減少は、Sequential 療法では 30%、単独療法では 14%、2.0Log 以上の減少は、Sequential 療法では 15%、単独療法では 3%であった。HBs 抗原が検出感度未満になったのは、Sequential 療法では 10%だが、単独療法では 0%であった。Sequential 療法で 1.0Log 以上の HBs 抗原の減少と関連する因子は、治療前因子は核酸アナログ治療 5 年以上であり、治療後因子は ALT60 以上への上昇であった。これらがみられた場合には、約 60%の確率で HBs 抗原の 1.0Log 以上の減少がみられた。

A. 研究目的

核酸アナログの長期継続治療例に対して、Peg-interferon を Sequential に投与することで、核酸アナログ治療から離脱し、Drug free が達成できる可能性があり、さらに HBs 抗原の陰性化に促進的に働く可能性も注目されている。

本研究では、核酸アナログ長期継続治療により持続的に HBV DNA が陰性化している症例を対象として Peg-interferon を Sequential に投与する Sequential 療法と、初回治療として、Peg-interferon を投与する単独療法の効果と比較検討した。

B. 研究方法

当院で核酸アナログ長期継続治療を行った症例のうち、Peg-interferon- alpha2a を 4 週間併用投与した後に核酸アナログを中止し、以後は Peg-interferon- alpha2a を合計 48 週間投与する Sequential 療法を施行した 26 症例と、初回治療として Peg-interferon を投与した 32 例を対象として、経時的に生化学データ、HBV DNA、HBs 抗原量、HBe 抗原を測定し、治療効果をモニターした。

(倫理面への配慮)

治療導入に当たっては、治療の目的、予想されるメリット、デメリットについて文書で説明し、十分なインフォームドコンセントのもとに書面による同意を取得した。本研究については、当院の臨床研究委員会により倫理的妥当性を検討し、承認を得ている。

C. 研究結果

Sequential 療法の対象症例の平均年齢は 43 歳で、62%が HBe 抗原陰性であった。先行する核酸アナログは 77%がエンテカビルで、23%がラミブジン・アデフォビル併用療法であった。核酸アナログの平均投与期間は 4 年であった。

単独療法の平均年齢は 34 歳で、34%が HBe 抗原陰性であった。肝硬変症例は対象に含まれなかった。

Sequential 療法により、57%で HBe 抗原の陰性化が達成された。一方単独療法では 17%であった ($p=0.07$)。Sequential 療法では全例で HBs 抗原量が減少し、HBs 抗原の減衰は最終観察時点で $-0.02 \sim -3.47 \text{Log/ml}$ であった。

HBs 抗原の 1.0Log 以上の減少は、Sequential 療法では 30%、単独療法では 14%、2.0Log 以上の減少は、Sequential 療法では 15%、単独療法では 3%であった。HBs 抗原が検出感度未満になったのは、Sequential 療法では 10%だが、単独療法では 0%であった。

HBs 抗原の 1.0Log 以上の減少と背景因子の比較では、HBe 抗原陰性 vs 陽性 (42% vs 13%, $p=0.32$)、年齢 45 歳未満 vs 45 歳以上 (25% vs 33%, $p=0.99$)、IL28B TT vs TG/GG (27% vs 25%, $p=0.99$)、治療開始前 HBs 抗原量 <1000 vs >1000 (44% vs 18%, $p=0.34$) と、有意な因子は見いだせなかった。一方、核酸アナログ投与期間が長いほうが、治療効果は良好であった：投与期間 5 年以上 vs 5 年未満 (57% vs 8%, $p=0.03$)。

治療後の要因として、IFN 投与開始後に ALT が 60 以上に上昇した症例に置いては有意に HBs 減少効果が良好であった (60% vs 0%, $p=0.01$)。

D. 考察

核酸アナログの長期投与後に Sequential に Peg-interferon を投与することで、単独血流尾よりも良好な HBs 抗原の減少が得られる。治療反応性と関連する因子は、核酸アナログの投与期間と、治療後の ALT 上昇であり、Sequential 療法においてはインターフェロンの免疫賦活作用による ALT の上昇が、HBV 感染細胞の排除を反映する可能性がある。

E. 結論

核酸アナログの長期継続治療後に Peg-interferon を Sequential に投与することで、HBs 抗原のさらなる減少を目指すことが可能である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Izumi N. Serum HBV RNA as a possible marker of HBV replication in the liver during nucleot(s)ide analogue therapy. *J Gastroenterol* 2013; 48:777-778.

2. 学会発表 なし

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
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）

分担研究報告書

エンテカビル投与開始時における投与中止可能症例の予測因子の解析

研究分担者 向坂 彰太郎 福岡大学消化器内科 教授

研究協力者 森原 大輔 福岡大学消化器内科 講師

研究要旨：B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ（NA）治療中止判定をする際に、中止時のHBs抗原量、HBcr抗原量をスコア化し、合計スコアから再燃リスクを予測できることが示されている。エンテカビル（ETV）開始時点で、どのような症例が同薬中止に際して、再燃リスクが低いグループになるのかについて検討した。

ETV開始後にHBs抗原量、HBcr抗原量の測定が可能であった109例を対象とした。再燃リスクスコアは、厚生労働省研究班の「NA薬治療における治療中止に伴うリスク回避のための指針2012」に基づき算出した。低リスク群、中リスク群、高リスク群はそれぞれ、8例（7.3%）、43例（39.4%）、58例（53.2%）で認めた。低または中リスク群となる因子についてROC解析を行った結果、ETV開始時のHBcr抗原量（AUC=0.901、Cut-off：4.6LogU/ml、感度：0.952、特異度：0.792）、HBs抗原量（AUC=0.855、Cut-off：2028 IU/ml、感度：0.917、特異度：0.667）が優れた予測因子となることが分かった。

ETV開始時点におけるHBcr抗原量、HBs抗原量の結果で、再燃リスクの低いグループであるか否かの予測ができる。再燃リスクを予測することで、個々の患者における治療目標、Drug-freeへ向けての治療計画を立てる上で貢献できると思われる。

A. 研究目的

厚生労働省研究班「B型肝炎の核酸アナログ薬（NA）治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したIFN治療の有用性に関する研究」において、NA治療の中止に関する指針が作成された。しかしながら、NA治療開始時点で、どのような患者がこの中止基準を満たすかどうかは不明である。本研究では、エンテカビル（ETV）開始時点で、どのような症例がより低い再燃リスクとなるのかについて検討した。

B. 研究方法

対象は、2006年11月から2013年8月まで当科および関連施設においてETVを開始した症例のうち、3ヵ月以上ETV投与を行った109例（NA naive）である。厚生労働省研究班の「核酸アナログ治療における治療中止に伴うリスク回避のための指針2012」に基づき、HBs抗原量については80 IU/ml未満を0点、80以上800未満 IU/mlを1点、800 IU/ml以上を2点、HBcr抗原量については3.0 LogU/ml未満を0点、3.0以上4.0

未満 LogU/mlを1点、4.0 LogU/ml以上を2点とした。HBs抗原量、HBcr抗原量の合計スコアが、0点を低リスク群、1～2点を中リスク群、3～4点を高リスク群とし、どのような症例がより低いリスク群になるのかについて、患者背景、ウイルス側因子、ETV投与期間について検討した。

（倫理面への配慮）

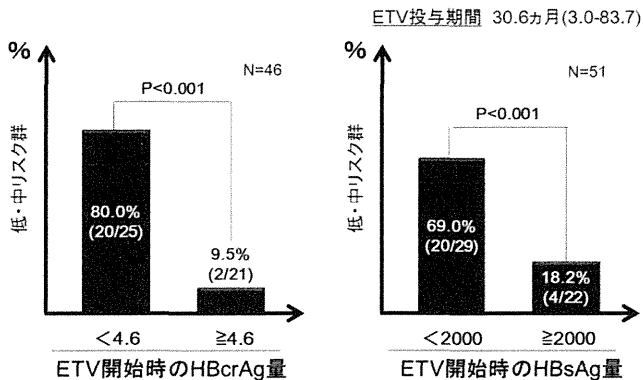
患者血清保存ならびにB型肝炎ウイルス関連マーカーの測定に際し、疫学研究に関する倫理指針に従った研究計画書を作成し、当大学での審査を受け、本研究の実施に関し受理されている（受理番号：12-8-08）。また、十分なインフォームドコンセントの後に患者血清を採取し、匿名化された状態で凍結保存している。

C. 研究結果

ETV開始時の患者背景は、男/女=58/51例、年齢中央値54歳（28-88）、AST 50 IU/L（11-795）、ALT 52 IU/L（9-1206）、HBe抗原+/-=31/73、HBe抗体+/-=77/24、HBV DNA 6.4 LogIU/ml

($<2.1 \rightarrow 9.1$)、HBV genotype A/B/C=2/7/84 であった。また、51 例において HBs 抗原量、46 例において HBcr 抗原量の定量測定が可能であり、それぞれ HBs 抗原量 1338 IU/ml (0.09–75180)、HBcr 抗原量 4.5 Log U/ml (3.0–92.7) であった。ETV 投与期間は中央値 40.9 ヶ月 (2.7–83.7) であった。低リスク群、中リスク群、高リスク群は、それぞれ、8 例 (7.3%)、43 例 (39.4%)、58 例 (53.2%) で認めた。低または中リスク群となる予測因子を、ETV 開始時の因子を用いて多変量解析を行った結果、HBcr 抗原量 <4.6 Log U/ml (odds ratio [OR] 119.8, $P < 0.001$)、HBs 抗原量 <2000 IU/ml (OR 16.1, $P = 0.007$) の 2 因子が独立因子として抽出された。HBcr 抗原量 <4.6 Log U/ml であれば 80.0% (20/25)、HBs 抗原量 <2000 IU/ml であれば 69.0% (20/29) が低または中リスク群となっていた (図 1)。また、ROC 解析を行った結果、ETV 開始時の HBcr 抗原量 (AUC=0.901、Cut-off : 4.6 Log U/ml、感度 : 0.952、特異度 : 0.792)、HBs 抗原量 (AUC=0.855、Cut-off : 2028 IU/ml、感度 : 0.917、特異度 : 0.667) は優れた予測能を有していた。

図 1



D. 考察

B 型慢性肝疾患に対する NA 治療において、長期投与に伴う薬剤耐性変異株の出現の可能性や長期投与における安全性、医療経済的な問題の観点から、中止可能と判断される症例を選択して NA 製剤を中止することが重要である。このため、厚生労働省研究班「B 型肝炎の NA 治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指した IFN 治療の有用性に関する研究」において、NA 中止に関する指針が作成された。この指針は NA

投与中に治療中止が可能かどうかを予測および判断するものである。しかしながら、実際に NA 中止可能と判断されても、NA 治療中止の患者同意が得られず断念せざるを得ないことを多く経験する。

本研究において、ETV 開始時に HBcr 抗原量 <4.6 Log U/ml または HBs 抗原量 <2000 IU/ml であれば、高率に低または中リスク群に至ることが判明した。また、ROC 解析の結果、いずれの因子も高い予測能を有していた。

ETV を開始する際に“HBcr 抗原量 <4.6 Log U/ml または HBs 抗原量 <2000 IU/ml”であれば、治療経過中の NA 中止も含めた治療計画設計を可能にし、また NA 中止をする際の患者認容性の向上にも貢献できると思われる。

E. 結論

ETV 開始時点における HBcr 抗原量、HBs 抗原量をみることで、より低い再燃リスクになりえるか予測できると思われる。再燃リスクを予測することで、個々の患者における治療目標、Drug-free へ向けての治療計画を立てる上で貢献できると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mineko Shibayama, Jesus Serrano-Luna, Tetsuro Sohda, Motoko Kawashima, Eri Yamauchi, Takashi Tanaka, Shu-ichi Ueda, Daisuke Morihara, Akira Anan, Yasuaki Takeyama, Makoto Irie, Kaoru Iwata, Satoshi Shakado, Shotaro Sakisaka, Restoration of albumin production by nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B. Med Mol Morphol. epub ahead of print, 2013

2. 学会発表

- 1) 吉兼誠、渡邊洋、向坂彰太郎 当院におけるB型急性肝炎症例の検討 第40回日本肝臓学会西部会 ワークショップ 岐阜 2013年12月7日

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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>Tanaka E</u> , Matsumoto A.	Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Res			In press
Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, <u>Tanaka E</u> .	Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Res			In press
Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka T, Matsumoto A, <u>Tanaka E</u> , Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada N, Nishida N.	Impact of peginterferon alpha-2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B.	J Med Virol	85	987-995	2013
Ikeda K, Izumi N, <u>Tanaka E</u> , 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	43	596-604	2013
Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, <u>Shinkai N</u> , Watanabe T, Poovorawan Y, Tanaka Y.	Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in Thai population.	PLoS One	9 (1)	e86007	2014
<u>Shinkai N</u> , Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y.	Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance.	J Clin Microbiol	51 (11)	3484-3491	2013

Kodama T, Hikita H, Kawaguchi T, Saito Y, Tanaka S, Shigekawa M, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Kanto T, <u>Hiramatsu N</u> , Tatsumi T, Takehara T.	The Bcl-2 homology domain 3 (BH3)-only proteins Bim and bid are functionally active and restrained by anti-apoptotic Bcl-2 family proteins in healthy liver.	J Biol Chem	288 (42)	30009-18	2013
Kawaguchi T, Kodama T, Hikita H, Tanaka S, Shigekawa M, Nawa T, Shimizu S, Li W, Miyagi T, <u>Hiramatsu N</u> , Tatsumi T, Takehara T.	Carbamazepine promotes liver regeneration and survival in mice.	J Hepatol	59 (6)	1239-45	2013
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki Y</u> , Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection.	Hepatology	58	98-107	2013
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki Y</u> , Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study.	J Gastroenterol	48	930-941	2013
Suzuki F, Hosaka T, <u>Suzuki Y</u> , Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H.	Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine.	J Gastroenterol	Epub ahead of print		2013
Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H.	Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis.	J Med Virol	Epub ahead of print		2013
Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up.	J Gastroenterol	Epub ahead of print		2013

Ito K, Yotsuyanagi H, <u>Yatsunami H</u> , Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group.	Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults.	Hepatology	59 (1)	89-97	2014
Enomoto M, <u>Nishiguchi S</u> , Tamori A, Kobayashi S, Sakaguchi H, Shiomi S, Kim SR, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Kawada N.	Entecavir and interferon- α sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.	J Gastroenterol	48	397-404	2013
Enomoto M, Tamori A, <u>Nishiguchi S</u> , Kawada N.	Combination therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon for chronic hepatitis B: simultaneous or sequential.	J Gastroenterol	48	999-1005	2013
Kosaka K, Hiraga N, Imamura M, Yoshimi S, Murakami E, Nakahara T, Honda Y, Ono A, Kawaoka T, <u>Tsuge M</u> , Abe H, Hayes C.N, Miki D, Aikata H, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Yoshizato K, Sasaki T, Chayama K.	A novel TK-NOG based humanized mouse model for the study of HBV and HCV infections.	Biochem Biophys Res Commun	441 (1)	230-5	2013
<u>Tsuge M</u> , Chayama K.	Availability of monitoring serum HBV DNA plus RNA during nucleot(s)ide analogue therapy.	J Gastroenterol	48 (6)	779-80	2013
Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Nagaoki Y, Kawaoka T, <u>Tsuge M</u> , Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K.	Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases.	Hepatol Res	Epub ahead of print		2013

Arataki K, Hayes C.N, Akamatsu S, Akiyama R, Abe H, <u>Tsuge M</u> , Miki D, Ochi H, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Aikata H, Kawaoka T, Kawakami H, Ohishi W, Chayama K.	Circulating microRNA-22 correlates with microRNA-122 and represents viral replication and liver injury in patients with chronic hepatitis B.	J Med Virol	85 (5)	789-98	2013
<u>Tsuge M</u> , Murakami E, Imamura M, Abe H, Miki D, Hiraga N, Takahashi S, Ochi H, Nelson Hayes C, Ginba H, Matsuyama K, Kawakami H and Chayama K.	Serum HBV RNA and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients.	J Gastroenterology	48 (10)	1188-204	2013
Miyauchi T, <u>Kanda T</u> , Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Kato K, Arai M, Mikami S, Sugiura N, Kimura M, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O.	Efficacy of lamivudine or entecavir against virological rebound after achieving HBV DNA negativity in chronic hepatitis B patients.	Int J Med Sci	10 (6)	647-652	2013
Matsui T, <u>Kang JH</u> , Nojima M, Tomonari A, Aoki H, Yamazaki H, Yane K, Tsuji K, Andoh S, Sakai H, Maemori M, Maguchi H, Tanaka Y.	Reactivation of hepatitis B virus in patients with undetectable HBsAg undergoing chemotherapy for malignant lymphoma or multiple myeloma.	J Med Virol	85	1900-1906	2013
<u>Kurosaki M</u> , Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Izumi N.	Serum HBV RNA as a possible marker of HBV replication in the liver during nucleot(s)ide analogue therapy.	Journal of Gastroenterology	48	777-778	2013
Shibayama M, Serrano-Luna J, Sohda T, Kawashima M, Yamauchi E, Tanaka T, Ueda SI, Morihara D, Anan A, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Shakado S, <u>Sakisaka S</u>	Restoration of albumin production by nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B.	Med Mol Morphol	epub ahead of print		2013