

を施行した 122 症例について検討した結果、HCC 症例の無再発長期生存に必要なことは、根治性の高い肝癌治療が施行され、十分な IFN 投与により SVR になり、IFN 投与終了後 AFP が正常化することであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 17 回日本肝臓学会大会 (DDW) C 型肝炎を背景とした肝細胞癌治療後のインターフェロン療法 - 全国赤十字病院肝疾患ネットワークによる調査結果 - 上甲康二¹⁾、後藤亨²⁾、渡邊洋³⁾、長谷部千登美⁴⁾、木村浩之⁵⁾、鶴田正太郎⁶⁾、泉並木⁷⁾ 松山赤十字病院・肝胆膵センター¹⁾、大森赤十字病院・消化器内科²⁾、福岡赤十字病院・肝臓内科³⁾、旭川赤十字病院・消化器内科⁴⁾、京都第一赤十字病院・消化器内科⁵⁾、長崎原爆病院・消化器内科⁶⁾、武蔵野赤十字病院・消化器科⁷⁾

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン アルファ-2a,2b 及びリバビリン併用治療の効果の解析

研究分担者：玉田 尚 高槻赤十字病院 消化器科

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は1992年の認可以来20年近くの間広く臨床応用され、治療効果は投与前のウイルスのジェノタイプやウイルス量に大きく依存することが分かった。2004年に認可されたペグインターフェロンとリバビリンの併用療法でようやく50%前後の治療率になってきたが、従来C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する治療法は、国内では週3回投与のインターフェロン単独療法のみであり、ジェノタイプ1型で、かつ高ウイルス量(500KIU/mL以上)の患者については抗ウイルス治療が認められておらず、新たな治療の選択肢が求められていた。平成23年7月に、ペグインターフェロンアルファ-2a及びリバビリン併用療法がさらに12月にペグインターフェロンアルファ-2b及びリバビリン併用療法がC型代償性肝硬変に認可された。全国赤十字病院肝疾患ネットワークにおいて集積した症例を対象に今回この治療法の効果を左右する因子を解析した。

A. 研究目的

C型代償性肝硬変患者に対する、PegIFN α 2a、 α 2b 及びリバビリン併用療法の治療効果の予測因子を解析する。

B. 研究方法

C型代償期の肝硬変患症例に PegIFN α 2a、 α 2b (遺伝子組換え、皮下注) を週1回4-8週間皮下に投与し、合わせてリバビリン錠を内服しウイルス血症の改善を評価する。代償性肝硬変の診断は肝生検あるいは血小板数13万以下の症例とした。

高槻赤十字病院倫理委員会の審査を通過し、本研究が開始されたのは平成24年1月からであり症例数は全国赤十字病院肝疾患ネットワークにおいて治療終了し評価できる104例である。

評価項目：

・主要評価項目：下記説明変数による治療効果予測因子を求める。

(説明変数)

1) 宿主因子

年齢、性別、身長、体重、BMI、WBC、好中球数、Hb値、血小板数、Staging、Grading、ALT値、AST値、ALB値、 γ GTP、Child-Pughのポイント数 A:5~6、AFP、PIVKA II、脾摘の有無、PSEの有無、IL28B 等

2) ウイルス因子

HCV-RNA量、セロタイプ(ジェノタイプ)、Core70/91の変異、ISDRの変異等

3) 薬剤因子治療期間中のアミノ酸製剤の内服の有無、PEG-IFN量、RBV量、投与期間等

4) 社会的因子独居の有無、在宅中の介護者の有無 都市形態の分類、コーヒー摂取の有無等副次評価項目：SVR率

C. 研究結果

104例のうちSVR38例、nonSVR66例認めた。SVR群の平均年齢は63.3 \pm 7.3歳でnonSVR59.3 \pm 9.0歳でSVR群の方が高齢であった。WBC、Hb、PLT、AST、ALT、ALB、 γ GTP、HCV RNA、AFP、PIVKAI Iには有意差はなかった。Genotype1は21.7%(15/69) Genotype2は67.6%(23/34)のSVR率であった。

た。Genotype1でのSVRとnonSVRのデータの差はSVR群の平均年齢は54.4 ± 23.7歳でnonSVR42.2 ± 27.5歳でSVR群の方が高齢であった。一方AFPはSVR群は9.6 ± 8.9で、nonSVR19.1 ± 24.4でSVR群の方が低値であった。Genotype1でIL28Bを測定できたのは33例あったがSVRになったのは全てメジャーホモであり21.7% (5/23)、マイナーホモ、ヘテロからのSVRは認めなかった0% (0/10)。投与量別SVR率はPegIFN投与量の80%未満の症例では8% (2/25)、80%以上では35.3% (12/32) 一方リバビリンの投与量も同じく80%未満で3.7% (1/27)、80%以上で38.2% (13/34)であった。

D. 考察

Genotype2は本来PegIFN+ リバビリン治療に感受性が高いタイプであるが、高齢であるとか肝硬変であるとの理由で治療適応からはずされていた症例が意外に多く存在している。これらの症例に関してはSVR率が67%であり、積極的に治療を行いSVRを目指すことが望ましい。一方もともとGenotype1の高ウイルス群は難治性であったが、今回もSVR率は21.7%と低かった。特にIL28Bを測定した群ではヘテロおよびマイナーホモ接合体からのSVRは皆無であり、メジャーホモ接合体のみにSVRが認められた。そのため、治療前にIL28Bの情報を確認することが望ましいと思われる。さらに投与量に関してはPegIFNもリバビリンも80%以上でなければSVR率は低下し、安全性を担保するため少量で1年間投与を行ってもSVRには寄与しない傾向が強いE. 結論代償性肝硬変のPegIFN+ リバビリンの治療はその投与量が慢性肝炎より少ないため肝疾患パスに基づくかかりつけ医での投与も可能と思われる。一方、SVRを目指すにはGenotype2は67%の治

癒率であり、その効果は期待にふさわしいが、Genotype1は21.7%であり、健康保険では測定できないIL28Bの情報が望ましいため、現状のシステムではやや不十分と思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第50回日本肝臓学会発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

C 型慢性肝炎例の SVR 後からの発癌例のデータマイニング解析

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:全国の日本赤十字病院 18 施設から、HCV が駆除されたのちに発癌した症例を収集した。対象として、SVR 後の非発癌例を追加収集し、総計 1025 例 (うち発癌例 85 例) のデータベースを構築した。累積発がん率は、3 年 2.2%、5 年 4.3%、7 年 7.6%、10 年 10.8%であった。発癌と関連する因子は、多変量 Cox 比例ハザード解析では、男性 (HR5.36)、年齢 58 歳以上 (HR6.65)、SVR 判定時の AFP5.6 以上 (HR4.62)、肝線維化 F3 以上 (HR3.41) が同定された。データマイニング解析により発がんリスク因子を分析した結果、5 年以内の発がんを予測する因子として、年齢 56 歳以上、男性、アルブミン 4.0 未満、AST33 以上、AFP4.1 以上が有意因子として抽出され、これらの組み合わせにより 5 年発がん率が 0% の症例から、最大で 21.1% の症例までを分類することができた。全体の 50% の症例は、5 年発がん率 14% 以上の高リスクに分類された。このデータマイニングモデルを活用することで、HCV 駆除後にも発癌リスクが高い症例を囲い込むことが可能となる。発癌リスク因子がなく発癌した 4 例では、全例が 5 年以降の発癌で、うち 2 例は 10 年以降の発癌であった。

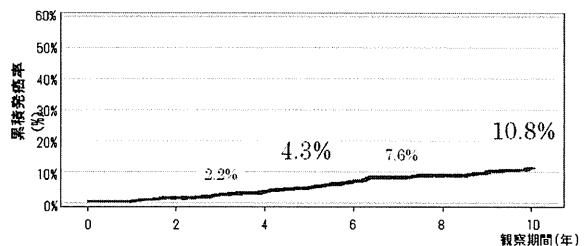
A. 研究目的

インターフェロン治療により C 型肝炎ウイルス (HCV) が駆除されても肝がんが発生する症例を見極めることは、臨床的に極めて重要である。全国の日本赤十字病院のネットワークを活用し、スケールメリットを生かして症例を集積し、インターフェロン治療で HCV が駆除された後に発癌する症例を分析した。

B. 研究方法

全国の日本赤十字病院で、C 型慢性肝炎に対してインターフェロン治療を行い、ウイルス学的な著効 (SVR) が得られた症例の臨床データをレトロスペクティブに収集した。治療開始前、治療終了後 24 週時点のデータを収集し、SVR 後の発癌に寄与する因子を解析するための、データベースを構築した。従来型の統計で、発がん関連因子を解析するとともに、IBM-SPSS ソフトウェア Modeler を用いたデータマイニング解析を行い、5 年以内

の発がんを予測する decision tree モデルを構築した。C. 研究結果累積発がん率は、3 年 2.2%、5 年 4.3%、7 年 7.6%、10 年 10.8%であった。



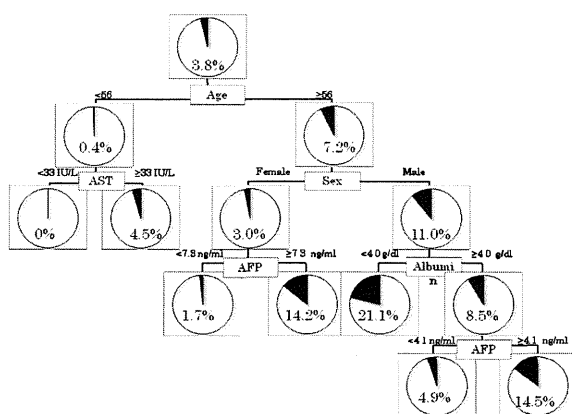
発癌と関連する因子は、多変量 Cox 比例ハザード解析では、男性 (HR5.36)、年齢 58 歳以上 (HR6.65)、SVR 判定時の AFP5.6 以上 (HR4.62)、肝線維化 F3 以上 (HR3.41) が同定された。

5 年以内の発がんリスクを予測するデータマイニング解析では、年齢 56 歳以上、男性、アルブミン 4.0 未満、AST33 以上、AFP4.1 以上が有意因子として抽出された。これらの組み合わせにより 5 年発がん率が 0% の症例から、最大で 21.1% の症例までを分類すること

ができた。

全体の50%の症例は、5年発がん率14%以上の高リスクに分類された。このデータマイニングモデルを活用することで、HCV 駆除後にも発癌リスクが高い症例を囲い込むことが可能となる。

発癌リスク因子がなく発癌した4例では、全例が5年以降の発癌で、うち2例は10年以降の発癌であった。



D. 考察

全国の日本赤十字病院のネットワークを活用し、SVR後に発癌する症例の特徴を分析し、高リスク症例を囲い込むモデルを作成した。治療でHCVが駆除されるのみならず、ASTが33未満に低下することや、AFPが4.1未満に低下することで発癌が抑止される可能性が考えられる。また、これらが達成されなければ、HCV 駆除後も発がんリスクが高いことを認識する必要がある。

E. 結論

全国の日本赤十字病院の多施設共同研究によるデータマイニングモデルを活用することで、HCV 駆除後にも発癌リスクが高い症例を囲い込むことが可能となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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, Izumi N. Non-invasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2013; 20:72-76.
- Hosokawa T, **Kurosaki M**, Tsuchiya K, Matsuda H, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Nakata T, Nishimura T, Suzuki S, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy. World J Gastroenterol 2013;19:249-257.
- **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, Izumi N. 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 2013; 85:449-458.
- **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.
- Nakanishi H, **Kurosaki M**, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi

T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: evaluation by near infrared spectroscopy. Hepatol Res in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし

首都圏におけるプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法の実態

研究分担者：朝比奈靖浩 東京医科歯科大学 教授

研究要旨：【目的】首都圏におけるプロテアーゼ阻害剤 (TVR)3 剤併用療法の治療実態を調査し、より有効で安全な肝炎対策を検討する。【方法】首都圏域の基幹病院における 3 剤併用療法実施例の患者背景、治療成績を調査し、各種臨床データの解析と薬剤耐性の検討をした。【結果】調査した 226 例のうち 65 歳以上を 25%、F3 以上の線維化進展例を 25% 認めたが、初回再燃例、IL28B TT が多くを占め、発癌リスクは高いが、比較的治療効果が得られやすい症例が治療適応となっていた。SVR12 率は 87% で、IL28B 遺伝子多型は治療効果と関連し、特にマイナー・ホモ接合体は治療効果が低かった。Deep sequence では治療前に NS3 耐性変異を 85%(direct sequence では 20%)、NS5A 耐性変異を 87%(同 14%) の症例に認めた。初回治療および前治療再燃例 (n=13) では、NS3 および NS5A 耐性変異を治療前にそれぞれ 10 例 (77%) に認めたが、11 例 (85%) で SVR が得られた。一方、前治療無効例 (n=7) では NS3 耐性変異を全例に、NS5A 変異を 5 例 (71%) に認め、SVR は 2 例 (29%) のみであった。【考察】 Deep sequence では治療前に NS3 または NS5A 耐性変異を高頻度に認めたが、IFN 応答性のある症例ではプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法の治療効果は高い。一方 IFN 応答性の乏しい症例で治療前に NS5A 変異が存在すると、SVR が得られない場合 NS3 及び NS5A 双方の多剤耐性変異を生じる可能性がある。

A. 研究目的

テラプレビル (TVR) 3 剤併用療法は次世代プロテアーゼ阻害剤を待機できない症例で導入されることが多く、高齢、高度線維化、HCC 治療後など治験対象群に比較して極めて宿主側の条件は厳しいことから、実臨床での効果の評価が重要である。今回、首都圏における TVR 3 剤併用療法の治療実態を調査し、NS3 および NS5A 阻害剤の薬剤耐性と治療効果を明らかとする。

B. 研究方法

首都圏域の基幹病院における治療実態を検討するために、お茶の水 Liver カンファレンス共同研究病院における 3 剤併用療法実施例の 3 剤併用療法実施例の患者背景、治療成績を調査し、NS3、NS5A の薬剤耐性と治療効果を検討をした。

C. 研究結果

お茶の水 Liver カンファレンス共同研究病院では 226 例に TVR 3 剤併用療法が導入されていた。そのうち 65 歳以上を 25%、F3 以上の線維化進展例を 25% 認め、首都圏域における実臨床では、より発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例に多く導入されていた。しかし、初回再燃例、IL28B TT が多くを占め、比較的治療効果が得られやすい症例が治療適応となっていた。全体における SVR12 率は 87% で、IL28B 遺伝子多型は治療効果と関連し、特にマイナー・ホモ接合体における SVR12 率は 43% と低率であった。

SVR 関連因子は単変量解析で、前治療歴、F 因子、 γ GTP、IL28B 及び 3 剤それぞれのアドヒアランスが有意で、多変量解析では IL28B ($p=0.03$, OR 15.3)、TVR のアドヒアランス 40% 以上 ($p=0.01$, OR 13.4) が抽出された。特に前治療無効例では薬剤アドヒ

アランスが大きく影響した。SMV 3 剤併用療法の無効例における SVR 率は 30% であったが partial responder では IL28B TG でも全例で SVR が得られ、安全性のプロファイルは良好であった。Deep sequence では治療前に NS3 耐性変異を 85%(direct sequence では 20%)、NS5A 耐性変異を 87%(同 14%) の症例に認めた。初回治療および前治療再燃例 (n=13) では、NS3 および NS5A 耐性変異を治療前にそれぞれ 10 例 (77%) に認めたが、11 例 (85%) で SVR が得られた。一方、前治療無効例 (n=7) では NS3 耐性変異を全例に、NS5A 変異を 5 例 (71%) に認め、SVR は 2 例 (29%) のみであった。治療後再燃した症例において耐性変異の経時的変化を検討すると、治療開始後早期に A156 変異株が優勢となり、再燃後も優勢株となった症例があった。また治療前に認めた NS5A 耐性変異は再燃後も direct sequence において変化がなかった。

D. 考察

Deep sequence では治療前に NS3 または NS5A 耐性変異を高頻度に認めたが、IFN 応答性のある症例ではプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法の治療効果は高い。一方 IFN 応答性の乏しい症例で治療前に NS5A 変異が存在すると、SVR が得られない場合 NS3 及び NS5A 双方の多剤耐性変異を生じる可能性がある。

E. 結論

TVR 3 剤併用療法では、治療前に耐性ウイルスが存在していても、IFN 応答性のある症例では治療効果が高い。IFN 応答性と耐性ウイルス出現を考慮した治療戦略が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yutaka Yasui, Atsushi Kudo, Masayuki Kurosaki, Shuya Matsuda, Masaru Muraoka, Nobuharu Tamaki, Shoko Suzuki, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Kotaro Matsunaga, Hiroyuki Nakanishi, Kaoru Tsuchiya, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Shinji Tanaka, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Shigeki Arii, Namiki Izumi. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: A propensity score matching study. *Oncology* 86:53-62, 2014
2. Kaoru Tsuchiya, Yasuhiro Asahina, Nobuharu Tamaki, Yutaka Yasui, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Masayuki Kurosaki, Nobuyuki Enomoto, Namiki Izumi. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early stage hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2013 in press.
3. Nobuharu Tamaki, Masayuki Kurosaki, Shuya Matsuda, Masaru Muraoka, Yutaka Yasui, Shoko Suzuki, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Kaoru Tsuchiya, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi. Noninvasive prediction of hepatocellular carcinoma development using serum fibrosis marker in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2013 in press

4. Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan. *Internal Medicine* 52: 2701-2706, 2013.
5. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 58:1253-1262, 2013 doi: 10.1002/hep.26442.
6. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2013 Jul 17.
7. Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H, Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection. *Hepatol Res* 2013; 43: 1-34.
8. Tsuchiya K*, Asahina Y*, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.* These authors contributed equally to this study. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 120:229-237, 2014
9. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, 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* 48: 382-390, 2013.
10. Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M. Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology*

- 57: 46-58, 2013.
11. Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fijuki J, Murakawa M, Kusano-Kitazume A, Shimizu H, Okamoto R, Azuma S, Nakagawa M, Asahina Y, Tanimizu N, Kikuchi A, Nakauchi H, Watanabe M. Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice. *Hepatology* 57: 2502-2513, 2013.
 12. Toyota J, Ozeki I, Asahina Y, Izumi N, Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Virologic response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. *J Viral Hepat* 20: 167-173, 2013.
 13. 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, Izumi N. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 20: 72-76, 2013.
 14. 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, Izumi N. 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: 449-458, 2013.
 15. Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: evaluation by near infrared spectroscopy. *Hepatol Res* 2013 Apr 5. doi: 10.1111/hepr.12127.
 16. Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2013 Jun 6. doi: 10.1111/hepr.12179.
 17. Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H, Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. *JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1*. *Hepatol Res* 2014; 44: S59-S70.
 18. Asahina Y, et al.: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. *Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection*. *Hepatol Res* 2014; 44: S1-S58.

2. 学会発表

1. Tsuchiya K, Yasui Y, Matsuda S, Muraoka M, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N. Monitoring of plasma vascular endothelial growth factor after sorafenib administration as predictor of survival in advanced hepatocellular carcinoma. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.
2. Tasaka-Fujita M, Sugiyama N, Kang W, Murayama A, Asahina Y, Sakamoto N, Wakita T, Shin EC, Kato T. Substitution of amino acid 70/91 in the hepatitis C virus core region affects infectious virus production and cell surface expression of MHC class I. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.
3. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto Wk, Yuen MF, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Korenaga M, Mawatari Y, Kawashina M, Tokunaga K, Mizokami M. Trans-ethnic analysis of HLA-DPA1, DOB1 haplotypes to be associated with hepatitis B virus infection. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.
4. Asahina Y, Nakagawa M, Taniguchi M, Kawai F, Fujiki J, Otani T, Yamanaka H, Murakawa M, Nitta S, Kitazume A, Watanabe T, Sakurai Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Serum interleukin-6 levels during treatment correlate with resistance to telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C. The 48th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2013), Amsterdam, Netherlands, April 24-28, 2013.
5. Azuma S, Asahina Y, Sakurai Y, Ootani H, Yamanaka H, Kawai F, Fujiki J, Nitta S, Kitazume A, Murakawa M, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M. Comparison between Gd-EOB-DTPA MRI and CTHA/CTAP for detection of hypervasculular hepatocellular carcinoma: efficacy of diffusion weighing image and hepatobiliary phase. APASL Liver Week 2013 (Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver), Singapore, June 2013.
6. Asahina Y, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Impaired IL28B gene

induction and expression of IFN λ 4 are closely associated with a non-response to interferon-based therapy in chronic hepatitis C patients. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

書籍

	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
Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Takaki K, Asahina Y, <u>Izumi N.</u>	Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Hepatology Res 2013	in press		2013
Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Takahashi Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, <u>Izumi N.</u>	α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C.	Hepatology 2013	58	1253-62	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, Yatsushiri H, 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 2013	48	382-90..	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuda S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N.	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	J Hepatol 2012	56	602-8	2013
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuda K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Izumi N.	Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.	Antivir Ther	17	35-43.	2013
Sawada K, Hasebe T, Hasebe C,	Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice.	Hepatol Res.			2013
Okita K, Kawazoe S, Hasebe C,	Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Hepatol Res			2013
Ito T, Fujiya M, Hasebe C,	Intraluminal duodenal diverticulum with refractory pancreatitis successfully treated by endoscopic diverticulectomy.	Dig Endosc		336-7	2013
宮本正之、 谷口雅彦、 長谷部千登美 他	肝疾患に対する外科治療 肝細胞癌治療の最近の話題	北海道外科雑誌	58	12-17	2012
長谷部千登美	高齢のC型肝炎例に対するインターフェロン治療成績.	日本高齢消化器病学会雑誌	15	25-30	2013

Tsuchiya K, Asahina Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N	Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early stage hepatocellular carcinoma.	Liver Transplant	in press		2013
Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N	α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C.	Hepatology	58	1253-1262	2013
Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N	Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	in press		2013
Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H, Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines.	Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection.	Hepatol Res	43	1-34	2013

Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N	Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma.	Cancer	120	229-237	2014
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsunami H, 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	48	382-390	2013
Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M	Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity.	Hepatology	57	46-58	2013

Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fujiki J, Murakawa M, Kusano-Kitazume A, Shimizu H, Okamoto R, Azuma S, Nakagawa M, Asahina Y, Tanimizu N, Kikuchi A, Nakauchi H, Watanabe M	Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice.	Hepatology	57	2502-2513	2013
Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H, Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines.	JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1.	Hepatol Res	44	S59-S70	2014
Asahina Y, Hayashi N, Hiramatsu N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Kurosaki M, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines.	Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection.	Hepatol Res	44	S1-S58	2014

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, Izumi N.	A model incorporating the <i>ITPA</i> genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Journal of Medical Virology	85	449-458	2013
--	---	-----------------------------	----	---------	------

<p>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, Izumi N.</p>	<p>Non-invasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C</p>	<p>Journal of Viral Hepatitis</p>	<p>20</p>	<p>72-76</p>	<p>2013</p>
<p>Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, Matsuda H, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Nakata T, Nishimura T, Suzuki S, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N.</p>	<p>Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy.</p>	<p>World Journal of Gastroenterology</p>	<p>19</p>	<p>249-257</p>	<p>2013</p>
<p>Shunsuke N Atsunori K Kei Noboru S Kentaro M Etsuko I Tomokatsu M Tomoyuki N Satoshi S Hitoshi S Izumi H Tomoyoshi O Yoshitsugu Etsuro O Takashi J</p>	<p>Clinical factors related to long-term administration of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p>	<p>Cancer Management and Research</p>	<p>4</p>	<p>423-429</p>	<p>2012</p>

Nao N Hiromi S, Kentaro M, Masaya S, Sang Hoon Ahn ⁴ , Jun Yong Park, Shuhei H, Jong-Hon Kang Kazuyuki S Masayuki K, Yasuhiro A, Satoshi M, Masaaki W, Eiji T, Masao H, Shuichi K, Etsuro O, Yoshito I, Eiji M, Akihiro T, Yoshikazu M Yoichi H Isao S, Masaaki K, Keisuke H Tatsuya I, Minae K Yoriko M Megumi S, Yuko O, Asako K, Namiki I, Kwang-Hyub Han Yasuhito T Katsushi T, Masashi M	Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean	PLoS ONE	7	e39175	2012
Etsuro O, Kei Hiroshi K, Tesshin B, Tomonori Y, Katsumi H	Quantitation of HBsAg predicts response to entecavir therapy in HBV genotype C patients	World J Gastroenterol	18(39)	5570-5575	2012

Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T.	Clinical Characteristics of Patients who Developed Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication with Interferon Therapy: Current Status in Japan.	INTERNAL MEDICINE.	52	2701-2706	2013
Furuta A, Isoda H, Koyama T, Todo G, Osaki Y, Togashi K.	Biliary Peritonitis after Radiofrequency Ablation Diagnosed by Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging.	Korean Journal of Radiology.	14	914-917	2013