

## 難治性胸腹水を伴う非代償性肝硬変および肝腎症候群に対するトルバプタン使用例の検討

担当責任者： 荘 拓也 北海道大学病院消化器内科 助教

研究要旨：当院におけるトルバプタン使用例に関して有効例・効果不良例に関し検討を行った。フロセミド・スピロラクソン治療抵抗性の非代償性肝硬変患者 7 名 10 症例、および肝腎症候群 1 名 1 症例。投与前後の体重・血圧・脈拍・尿量・各種血液データを検討した。少数例での検討であるが、難治性胸腹水 10 症例のうち 6 症例 (60%) ではトルバプタン投与後に体重減少を認め有効であったと考えられた。効果不良例では投与後に腎機能増悪がみられる傾向を認めた。肝腎症候群に使用した症例では良好な効果を得た。トルバプタンは難治性胸腹水のみならず肝腎症候群に対して有用である可能性が考えられた。

### A. 研究目的

非代償性肝硬変に対して新規作用機序を有するトルバプタンに関しては、その効果予測因子および肝腎症候群への効果は明らかになっていない。そのため当院におけるトルバプタン使用例に関して有効例・効果不良例に関し検討を行った。

### B. 研究方法

対象は、当院にてトルバプタン投与を開始した、フロセミド (FUR) およびスピロラクソン (SPL) 内服に抵抗性の非代償性肝硬変患者 7 名 10 症例、および肝腎症候群 1 名 1 症例。投与前後の体重・血圧・脈拍・尿量・各種血液データを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、トルバプタンは保険診療内での投与を行っている。フロセミドとスピロラクソンの不応例に対して使用したものであり本研究の対象者への不利益はないと判断した。

### C. 研究結果

8 名の平均年齢は 58 歳、男性 7 名、女性 1

名であった。原因疾患は HCV 1 名、HBV 3 名、アルコール性 4 名であった。投与開始時の Child-Pugh grade は 4 名が C、4 名が B で平均スコアは 11 点、HCC 合併は 3 名であった。全 11 症例のうちトルバプタン開始量は 2 症例が 7.5mg、9 症例が 3.75mg であり、3.75mg 開始 9 症例のうち 6 症例で後に 7.5mg への増量が行われていた。全例で飲水制限は施行されなかった。肝硬変に伴う難治性胸腹水に使用した場合の有効例を、投与開始 1 週間後の体重減少率が 1% 以上かつ投与前体重から 2kg 以上の体重低下、と定義した場合、体重測定が可能であった 9 症例中 6 症例で有効であった。体重測定が施行できなかった 1 症例では尿量増加は得られず効果不良と考えられた。血清 Na 上昇は平均で + 3.4mEq/l であった。難治性腹水に使用した 10 症例において、投与前の TP、Alb、血圧、脈拍などに有効例と効果不良例で差は認められなかった。トルバプタン開始前の内服利尿薬の平均量は、有効例で FUR 53mg、SPL 54.16mg、非有効例で FUR 75mg、SPL 75mg と効果不良例でやや多い傾向であった。また、効果不良例では投与後に BUN、Cr が上昇する傾向がみられた。有

効例の1症例において投与開始4日目より倦怠感とふらつきを訴え、9日目で中止した。膵炎を契機とした肝腎症候群に対して使用した1症例は投与開始2日目より著明な尿量増加と後に腎機能正常化を認め効果良好であったと考えられた。

#### D. 考察

推算糸球体濾過量 (eGFR)、血清クレアチニン、血中尿素窒素は、いずれも有効群では有意な変化は認められなかったが (Mann-Whitney U 検定)、無効群ではわずかに悪化する傾向がみられた。また、トルバプタン投与前後における血清・尿浸透圧を有効群と無効群に分けて検討したところ、有効群では投与前の尿浸透圧が有意に高く ( $P = 0.036$ 、Mann-Whitney U 検定)、投与後の低下量が有意に大きかった ( $P = 0.05$ 、Mann-Whitney U 検定)。なお、膵炎に続発した肝腎症候群に対してトルバプタンを投与した1症例では、投与後に顕著な尿量増加と腎機能改善が認められた。

#### E. 結論

肝性胸腹水・浮腫において、尿浸透圧がトルバプタンの効果予測因子となる可能性が示された。また肝腎症候群においてはトルバプタンにより腎機能の改善が期待できる。

#### F. 健康危険情報

有害事象は1例で発現し、投与開始2日目後より全身倦怠感・嘔吐によりトルバプタンを休薬した。休薬によって症状は改善した。

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

JDDW:2014: 中井正人、伊藤淳、佃曜子、

寺下 勝巳、荘拓也、小川浩司、坂本直哉「難治性胸腹水を伴う非代償性肝硬変および肝腎症候群に対するトルバプタン使用例の検討」

#### H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 本邦における急性ウイルス性肝炎の発生状況についての疫学的研究

研究分担者：和田秀一 長野赤十字病院

研究要：B型急性肝炎は Genotype A が増加し、感染の経路が変化している。ウイルス性肝炎、特に B 型急性肝炎の発生、蔓延状況、予後を明らかにするために、全国の赤十字病院への急性ウイルス性肝炎疫学調査を行い、本邦における急性ウイルス性肝炎の実態を明らかにし、universal vaccination の妥当性についても検討した。今回平成 26 年の調査および平成 23 年～26 年の累積調査について報告する。

### A. 研究目的

母子感染、輸血後肝炎の制御により B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアは減少したが、最近本邦では Genotype A の増加など感染の経路が変化し B 型急性肝炎は増加している。本邦における急性ウイルス性肝炎、特に B 型急性肝炎の発生とその蔓延状況、臨床経過を明らかにし、universal vaccination の導入の必要性も検証する。

### B. 研究方法

平成 23 年度～25 年度に行った調査研究に引き続き今回の研究でも、平成 26 年 12 月末に全国 46 施設の赤十字病院あてにアンケート（Excel file）を送付し、平成 26 年 1 月から 12 月までの急性ウイルス性肝炎患者を対象に結果を回収し検討した。

なお、研究にあたっては個人情報管理に十分留意し、data は全て匿名化した。また、報告された内容は全て通常診療に必要な内容に留めた。なお、本研究の実施にあたっては各医療機関における生命倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

平成 26 年 1 月～平成 26 年 12 月の報告を集計し、既往の平成 23 年から平成 25 年までの調査結果を加えた累積調査結果も検討した。平成 26 年は A 型急性肝炎 17 例、B 型急性肝炎は 24 例、C 型急性肝炎は 1 例、E 型急性肝炎は 1 例の報告があった。平成 23 年からの累積では A 型急性肝炎 30 例、B 型急性肝炎 119 例、C 型急性肝炎 13 例、E 型急性肝炎 13 例となった。

平成 26 年は A 型急性肝炎発生が多かった。特に 1 月から 4 月の発症が多く、13 例（76.4%）であった。地域では東京、大阪、大分に多かった。劇症化が 1 例に認められ、その他血漿交換を受けた症例が 2 例あった。海外での感染例を 3 例に認めた。感染経路は不明なものが多かったが、魚介類、冷凍食品を介した感染と推測されたものが約 4 割認められた。

B 型急性肝炎は累積（119 例）で男性 93 例、女性 26 例と有意に男性例に多く、平均年齢は 36.9 才、最低 14 才最高 69 才であった。Genotype 測定は 100 例に行われ、A50 例、B6 例、C42 例、それ以外 2 例で、A が半数を占めた。感染経路は性行為 71 例、不明 36 例、医療行為 1 例であった。性行為感染では異性間の感染 37 例、同性間の感染 20 例で、同性

間では 20 例中 18 例が Genotype A、異性間では 37 例中 12 例が Genotype A であった。慢性化は Genotype A、C とも 2 例に認められた。劇症化は Genotype A、B で各 1 例、C で 2 例認められた。Genotype C の 1 例が死亡している。(表)

また、Genotype A の感染は東京、大阪、名古屋、福岡、京都、神戸などの大都市で 35 例と多かったが、長崎、松山、松江、鳥取、姫路、岐阜、長野、那須、石巻などでも報告があり、全国に蔓延していた。

C 型急性肝炎は平成 26 年性行為によると考えられる感染が 1 例に認められた。

E 型急性肝炎は平成 26 年豚肉による感染と考えられる 1 例の報告であった。

表 急性 B 型肝炎における Genotype 別感染経路と臨床像

Genotype	A	B	C
症例数	50	6	42
平均年齢	37.6 才	41.7 才	35.8 才
男性(例数)	48(96.0%)	6(100%)	25(59.5%)
感染経路(例数)			
性行為	32(61.5%)	4(66.7%)	25(59.5%)
異性間	12	3	22
同性間	18	0	2
不明	18	2	16
医療行為	0	0	1
劇症化(例数)	1	1	2
慢性化(例数)	2	0	2
抗ウイルス療法(例数)	20	1	12

#### D. 考察

今回平成 26 年発症の急性ウイルス性肝炎を報告し、23 年～26 年の累計も併せて報告した。平成 26 年は A 型急性肝炎の発症が多

かった。B 型急性肝炎に関しては Genotype A の感染が約半数を占め、特に同性間での性行為感染では 90.0% と高率であった。慢性化の比率は高くなかったが、Genotype A、B に 1 例、C に 2 例の劇症化例を認め、本邦での B 型肝炎ウイルス対策を考える上で重要と考えられた。また、Genotype A の感染は都市部以外にも認められ、全国的な蔓延が示唆され、universal vaccination の必要性が考えられた。

#### E. 結論

平成 26 年に A 型急性肝炎の流行が見られた。B 型急性肝炎は Genotype A の頻度が約半数を占め、同性間での性行為感染では特に頻度が高かった。Genotype A の感染は全国に蔓延していると考えられ、公衆行政上極めて重要な問題と考えられた。

#### G. 研究発表

1. 和田秀一、森 宏光、清澤研道、泉 並木.  
わが国における最近の急性ウイルス性肝炎の実態について 第 50 回日本肝臓学会総会 2014, 東京.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)  
なし

## B 型慢性肝疾患における核酸アナログ治療中の肝発癌に対する モニタリングについての診療指針作成に関する研究

担当責任者：折戸悦朗 名古屋第二赤十字病院 消化器内科 部長

研究要旨：B 型慢性肝疾患に対し核酸アナログ (NA) 治療が一般的に行われているが、治療中であつてもなお肝発癌がみられることが少なくない。NA 治療中において、肝発癌を予測しながらモニターしていくことは、臨床上きわめて重要であるが、実際にどのような臨床指標、マーカーを注視していくのがよいのかは、現在のところ十分には解明されていない。そこで、NA 治療中の肝発癌予測のためのモニタリングの最適な診療指針を開発することを目的に検討を開始した。まず初めに retrospective に日赤病院ネットワークから収集したデータを基に、NA 治療中の肝発癌因子を解析したところ、病態が肝硬変でないこと、そして治療中に HBs 抗原が陰性化していることが肝発癌のリスクが少ないことの有意な指標であることが示された。今後は、prospective にさらに詳細な臨床データを収集し、診療ガイドラインを完成させていく予定である。

### A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対し核酸アナログ (NA) 治療が一般的に行われているが、治療中であつてもなお肝発癌がみられることが少なくない。NA 治療中において、肝発癌を予測しながらモニターしていくことは、臨床上きわめて重要であるが、実際にどのような臨床指標、マーカーを注視していくのがよいのかは、現在のところ十分には解明されていない。そこで、NA 治療中の肝発癌予測のためのモニタリングの最適な診療指針を開発することを目的とした。

### B. 研究方法

まず第一段階としては、retrospective に日赤病院ネットワークから収集したデータを基に、NA 治療中の肝発癌因子を解析した。さらに第二段階として、今後 prospective に検討を進めるため、より詳細に患者側の因子とウイルス側の因子を解析する計画を立てた。患者側の因子としては、年齢、性別、感

染経路、発癌歴の有無、肝線維化因子、肝炎症因子、肝予備力マーカー、肝癌腫瘍マーカー、肝画像診断所見などを取り込む。またウイルス側陰性としては、HBe 抗原、HBs 抗原 (定量値)、HBV DNA 量、HBcr 抗原、ジェノタイプ、PreC/CP 変異などを検討項目とした。

また、さらには去年から保険収載となった Tenofovir を新たに加え、以前からの Entecavir と比較し、HBs 抗原量の低下割合の差や、また肝発癌率の違いについても propensity score matching で検討することとした。

(倫理面への配慮)

本研究に参加していただく各病院においては、IRB での承認を得ることが参加条件とした。

この prospective study に参加する患者には、すべて本研究の目的・方法などを明確に説明し、文書による同意を得ることとした。

## C. 研究結果

第一段階の研究として、全国の日赤病院肝疾患ネットワークから収集した retrospective study によるデータ解析を行った。詳細なデータが解析可能であった 602 例を検討したところ、肝発癌率が高くなる因子は、肝病態が肝硬変であること、および HBs 抗原が消失していないことが重要であった。ALT の正常化や HBVDNA の陰性化があっても、肝発癌率はある程度は低下するが、依然として発癌リスクがあることが示された。

## D. 考察

NA 治療中であっても、さらには ALT が正常化し、血中の HBV DNA も陰性化し、HBe 抗体陽性となっても、依然として肝発癌は稀ではない。特に既に肝硬変へと進展している例では、発癌リスクが非常に高いのでかなり注意深いモニタリングが必要となる。B 型肝炎の最終治療目標はやはり HBs 抗原の消失であり、なかなか NA 治療ではこの目標の達成は困難ではあるが、この目標が達成されない限りは嚴重なモニタリングが必要となる。今後は、さらに詳細な prospective study による解析を行って、具体的に患者側のさまざまな指標とウイルス側のさまざまな指標をどのように組み合わせ、そしてそれらをどの段階から注視していくべきかを十分検討し、一般臨床医に有用となるような診療指針の作成を行っていくことが重要であると考えた。

## E. 結論

NA 治療中では、ALT 正常化や HBV DNA 陰性化していても肝発癌リスクがある。特に肝硬変症例ではリスクが高い。HBs 抗原の消失が得られない限りは、注意深いモニタリングが必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic hepatitis B virus patients during nucleotide/nucleoside analogues therapy.

Etsuro Orito, Chitomi Hasebe, Masayuki Kurosaki, Yukio Osaki, Kouji Joko, Hiroshi Watanabe, Hiroyuki Kimura, Norihiro Nishijima, Atsunori Kusakabe, Namiki Izumi, and the Japanese Red Cross Liver Network. *Hepatology Research* 2015, in press.

- 2) 核酸アナログ治療中における治療効果と肝発癌に関与する因子. 折戸悦朗、長谷部千登美、黒崎雅之、日下部篤宣、大崎往夫、泉並木 *消化器内科* 2014; 58(2):260-264.

### 2. 学会発表

- 1) シンポジウム：ウイルス排除と肝発癌抑制を目指した B 型肝炎治療戦略：B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療中の肝発癌に関与する因子についての検討. 折戸悦朗、長谷部千登美、泉並木 第 50 回日本肝臓学会総会、平成 26 年 5 月 29～30 日、東京

- 2) ワークショップ：肝疾患診療における医療連携の在り方：地域基幹病院である当院における肝疾患病診連携の実情と問題点の検討

日下部篤宣、小島一星、野尻優、吉峯崇、藤田恭明、野村智史、金本高明、蟹江浩、坂哲臣、山田智則、澤木明、林克己、折戸悦朗. 第 50 回日本肝臓学会総会、平成 26 年 5 月 29～30 日、東京

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## NS3 および NS5 領域の薬剤耐性とプロテアーゼ 3 剤併用療法の治療効果

担当責任者：朝比奈靖浩 東京医科歯科大学 教授

**研究要旨：【目的】**本研究では次世代シーケンスを用いプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法開始前後における DAA 耐性変異動態を解析し治療予後との関連について検討した。**【方法】**テラプレビルまたはシメプレビル 3 剤併用療法を施行した C 型慢性肝炎症例 35 例とし、direct および deep sequence を用い、NS3 領域と NS5A 領域の耐性変異を解析した。**【結果】**初回治療例、前治療再燃例では治療前の DAA 耐性株の存在は治療効果に影響を与えなかった。一方前治療無効症例、(IFN 不応例) では治療開始早期又は治療後再燃時に NS3 耐性株が野生株より優位となる症例があった。NS3 阻害剤で治療不成功症例において 7 例中 5 例に NS5A 耐性株が存在し、再治療の際に DAA 薬剤の選択に注意を要すると考えられた。**【結論】**IFN 応答性が極めて不良な症例では治療前に微量に存在する薬剤耐性ウイルスが治療効果に影響する可能性が示唆された。DAA 治療不成功例での再治療には薬剤耐性ウイルスを考慮した治療選択が望ましいと考えられた。

### A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス直接阻害剤 (DAA) の登場により C 型慢性肝炎治療のウイルス学的著効 (SVR) 率は向上したが、DAA 耐性変異株による治療効果への影響が報告されている。本研究では次世代シーケンスを用いプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法開始前後における DAA 耐性変異動態を解析し治療予後との関連について検討した。

### B. 研究方法

解析対象は 3 剤併用療法テラプレビル (TVR) またはシメプレビル (SMV) /PEG-IFN/RBV) を施行した C 型慢性肝炎症例 35 例とし、治療完遂 20 症例の治療前、治療開始早期、治療後再燃時での DAA 耐性株の動態を direct および deep sequence を用い、NS3 領域 (V36A/M、T54A、Q80L/R、R155K/T/Q、A156S/V/T、D168V、V170A) と NS5A 領域 (L31M/V、Y93H) を解析した。

### C. 研究結果

ベースラインの耐性株は direct sequence 解析 (n=35) で NS3 領域 14%、NS5A 領域 14% 認めたが、両領域共に耐性株を有する例はなかった。治療完遂 20 例 (TVR12 例、SMV8 例) の SVR 率は、初回治療例と前治療再燃例 (n=13) で 85%、前治療無効例 (n=7) で 29% であった。Deep sequence による NS3 耐性株解析では初回治療、前治療再燃例において治療前 10 例 (77%) に 1% 以下の NS3 領域の耐性株を認めたがそのうち 8 例は SVR となった。治療開始早期の解析では治療後再燃例のうち 2 例に A156S 株の増加を認め、再燃時解析で耐性株が優勢のまま推移し、他 2 例において再燃時に治療前、治療開始早期にはみられなかった A156S、D168V を新たに認めた。NS5A の治療前の解析 (n=20) では L31M を 5 例 (25%)、Y93H を 12 例 (60%) 認めた。治療不成功例 7 例では L31M を 2 例、Y93H を 5 例認め、治療後再燃時 2 例に新たに Y93H が出現し多剤耐性となった。

### D. 考察



初回治療例、前治療再燃例では治療前のDAA耐性株の存在は治療効果に影響を与えなかった。一方前治療無効症例、(IFN不応例)では治療開始早期又は治療後再燃時にNS3耐性株が野生株より優位となる症例があった。NS3阻害剤で治療不成功症例において7例中5例にNS5A耐性株が存在し、再治療の際にDAA製剤の選択に注意を要すると考えられた。

#### E. 結論

IFN応答性が極めて不良な症例では治療前に微量に存在する薬剤耐性ウイルスが治療効果に影響する可能性が示唆された。DAA治療不成功例での再治療には薬剤耐性ウイルスを考慮した治療選択が望ましいと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Murakawa M\*, [Asahina Y\\*](#), Nakagawa M, Sakamoto N, Nitta S, Kitazume-Kusano A, Watanabe T, Kawai-Kitabatake F, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nishimura-Sakurai N, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. \*MM and YA contributed equally to this work. Impaired induction of IL28B and expression of IFN $\lambda$ 4 associated with non-response to interferon-based therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 doi: 10.1111/jgh.12902.
2. 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* 2014; 120: 229–273.

3. 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 Transpl* 2014; 20: 291–297.
4. Yasui Y, Kudo A, Kurosaki M, Matsuda S, Muraoka M, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Matsunaga K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, Tanaka S, [Asahina Y](#), Enomoto N, Arii S, Izumi N. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: A propensity score matching study. *Oncology* 2014; 86: 53–62.
5. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Yoshimichi C, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizuka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R, Taniguchi M, Nakagawa M, [Asahina Y](#), Sakamoto N. Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatol Res* 2014 Sep 11. doi: 10.1111/hepr.12421.
6. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, 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, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia. *PLoS One* 2014; 9: e86449.
7. 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* 2014; 44: 319–326.
  8. Komatsu N, Motosugi U, Maekawa S, Shindo K, Sakamoto M, Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Fukasawa M, Uetake T, Ohtaka M, Sato T, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Ichikawa T, Araki T, Enomoto N. Hepatocellular carcinoma risk assessment using gadoxetic acid-enhanced hepatocyte phase magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 2014; 44:1339-1346. doi: 10.1111/hepr.12309.
  9. 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* 2014; 44: 720–727.
1. Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kaneko S, Nagata H, Goto F, Otani S, Taniguchi M, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Tasaka-Fujita M, Itsui Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Enomoto N, Watanabe M. Gene alterations in  $\beta$ -catenin and p53/ cell cycle control pathway are closely associated with development and prognosis of hepatocellular carcinoma: Comprehensive analyses by next generation sequencing technology. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
  2. Nakagawa M, Asahina Y, Taniguchi M, Watanabe T, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Watanabe M. Impact of host and therapeutic factors and resistant associated variants on response to interferon based- direct acting antiviral treatment in difficult-to-treat chronic hepatitis C patients. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
  3. Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Sakamoto N, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Taniguchi M, Watanabe T, Itsui Y, Kakinuma S, Watanabe M. Expression of IFN/4 in liver and PBMC is closely associated with higher basal expression of ISGs and impaired induction of IL28B by interferon treatment in chronic hepatitis C non-responder patients. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
  4. Watanabe T, Asahina Y, Nakagawa M,

2. 学会発表

- Kakinuma S, YItsumi Y, Taniguchi T, Murakawa M, Nagata H, Miura M, Maekawa S, Enomoto E, Watanabe M. Emergence or selection of resistant associated variant immediately after initiation of the therapy is predictive for failure of direct acting antiviral therapy: ultra-deep sequencing analyses for serial time points. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
5. Otani S, Kakinuma S, Kamiya A, Goto F, Kaneko S, Azuma S, Asahina Y, Watanabe M. Matrix Metalloproteinase-14 regulates the maturation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
6. Tsuchiya K, Yasui Y, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N. Clinical outcomes in patients who develop hepatocellular carcinoma after hepatitis C viral eradication by antiviral therapy. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
7. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Yamamoto K, Sasazuki T, Sugiyama M, Seto W, Yuen M, Poovorawan Y, Ahn SH, Han K, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang J, 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, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. Associations of HLA-DPB1 with CHB infection and HBV related HCC in Asia. **The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2014), Boston, USA, November 7-11, 2014.**
8. Asahina Y, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Impaired IL28B gene induction and expression of IFN $\lambda$ 4 influenced by the polymorphisms near IL28B gene are closely associated with a non-response to interferon in chronic hepatitis C patients. **The 49th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2014), London, UK, April 8-14, 2014.**
9. Tsuchiya K, Yasui Y, Takada N, Nakakuki S, Matsuda S, Kaneko S, Muraoka M, Yamashita N, Hattori N, Tamaki N, Osaki S, Suzuki T, Hosokawa K, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid magnetic resonance imaging and contrast enhanced ultrasonography with sonazoid as part of therapeutic strategies for small nonhypervascular hepatic nodular lesions. **The 49th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2014), London, UK, April 8-14, 2014.**
10. 中川美奈, 朝比奈靖浩, 渡辺 守  
シンポジウム 難治性C型慢性肝炎に対するプロテアーゼ3剤併用療法の治療効果とDAA耐性変異の検討

- 第 40 回日本肝臓会東部会**  
東京，2014 年 11 月
11. 朝比奈靖浩，中川美奈，渡辺 守  
シンポジウム NS3 および NS5A 阻害剤耐性変異とシメプレビルおよびテラプレビル 3 剤併用療法の治療効果  
**第 50 回日本肝臓会総会**  
東京，2014 年 5 月
12. 朝比奈靖浩  
公聴会 NS3 および NS5A 阻害剤耐性変異とシメプレビルおよびテラプレビル 3 剤併用療法の治療効果  
**第 50 回日本肝臓会総会**  
東京，2014 年 5 月
13. 中川美奈，朝比奈靖浩，渡辺 守  
パネルディスカッション C 型慢性肝炎に対するインターフェロンをベースとしたプロテアーゼ 3 剤併用療法の治療効果と DAA 耐性変異の検討  
**第 19 回日本肝臓会大会**  
神戸，2014 年 10 月
14. 櫻井幸，朝比奈靖浩，渡辺 守  
パネルディスカッション B 型慢性肝疾患における核酸アナログ治療中の肝発癌危険因子の検討  
**第 40 回日本肝臓会東部会**  
東京，2014 年 11 月
15. 井津井康浩，朝比奈靖浩，渡辺 守  
ワークショップ 高齢者 C 型慢性肝炎への IFN 治療後発癌と発癌に関与する因子の解析  
**第 19 回日本肝臓会大会**  
神戸，2014 年 10 月
16. 井津井康浩，朝比奈靖浩，渡辺 守  
ワークショップ ウイルス性急性肝炎および de novo B 型肝炎の動向  
**第 40 回日本肝臓会東部会**  
東京，2014 年 11 月
17. 東正新，朝比奈靖浩，渡辺 守  
ワークショップ 肝細胞癌スクリーニング時における拡散強調画像陽性所見の重要性  
**第 40 回日本肝臓会東部会**  
東京，2014 年 11 月
18. 村川美也子，朝比奈靖浩，中川美奈，後藤文男，大谷賢志，河合富貴子，谷口未樹，新田沙由梨，渡辺貴子，櫻井幸，井津井康浩，東正新，柿沼晴，坂本直哉，渡辺 守  
ワークショップ C 型慢性肝炎治療における IFN 不応性に関わる IL28B 近傍遺伝子多型 (SNP) と血球内 I F N λ 産生能の関連  
**第 50 回日本肝臓会総会**  
東京，2014 年 5 月
19. 中川美奈，朝比奈靖浩，渡辺 守  
ワークショップ インターフェロン治療後の線維化マーカーの推移と発癌リスクの検討  
**第 50 回日本肝臓会総会**  
東京，2014 年 5 月
20. 中川美奈，朝比奈靖浩，渡辺 守  
ワークショップ 次世代プロテアーゼ阻害剤併用 3 剤治療の適応症例の検討  
**第 100 回日本消化器病学会総会**  
東京，2014 年 4 月
- H. 知的所得権の出願・登録状況
1. 特許取得  
特に無し
  2. 実用新案登録  
特に無し
  3. その他  
特に無し

## C 型肝炎に対する Simeprevir/Peg-IFN/Ribavirin3 剤併用療法の治療成績に関する研究

担当責任者：平松直樹 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師

研究要旨：当院および関連施設において、SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法を施行した genotype1 型 C 型肝炎 568 例のうち、2014 年 2 月末までに治療を開始した 201 例（初回治療 77 例、Peg-IFN/RBV(PR)再燃 41 例、無効 41 例）を対象とした。副作用中止率は全体で 7.6%(115/197)であったが、年齢による差を認めなかった(65 歳未満 7.4%、65 歳以上 7.9%)。また、治療完遂例における治療終了 4 週後の HCV-RNA 陰性化 (SVR4) は未治療 :85%、PR 再燃 :94%、PR 無効 39%であった。SVR4 に関与する因子についての多変量解析では、PR 無効 (vs. 未治療 :Odds 比 0.127、 $p=0.013$ )、IL28B SNP non-TT(vs. TT: Odds 比 0.160、 $p=0.023$ ) が有意であった。

### A. 研究目的

Genotype1 型 C 型肝炎・IFN 適格例に対する第一選択である Simeprevir (SMV)/Peg-IFN/RBV 併用療法の難治要因について検討した。

### B. 対象と方法

当院および関連施設において SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法を施行した genotype1 型 C 型肝炎 568 例のうち、2014 年 2 月末までに治療を開始した 201 例（平均年齢 ;61.7 ± 9.8 歳、男性 / 女性 =99/102 例、肝線維化 :F0-2/3-4 =133/43 例、IL28B SNP:TT/nonTT=114/53 例、HCV-RNA 中央量 :6.6log IU/ml、HCVcore70: 野生 / 変異 =76/56 例、平均血小板数 :15.2 ± 4.8x10<sup>4</sup>/μl) を対象とした。前治療歴は、未治療 77 例、Peg-IFN/RBV(PR) 再燃 / 無効 =41/41 例であった。治療効果は、治療完遂例において Logistic 解析を用いて検討した。

### C. 研究結果

副作用中止率は 7.6%(115/197) であり、年齢による差を認めなかった (65 歳未満 7.4%、

65 歳以上 7.9%)。治療完遂例における治療終了 4 週後の HCV-RNA 陰性化 (SVR4) は初回治療 : 85%(53/62)、PR 再燃 :94%(29/31)、PR 無効 39%(10/26) であった。SVR4 に関与する因子についての単変量解析では、Peg-IFN/RBV 無効 ( $p < 0.001$ )、肝線維化進展 (F3-4;  $p=0.016$ )、血小板低値 ( $p=0.007$ )、 $\gamma$  GTP 高値 ( $p=0.012$ )、IL28B SNP non-TT ( $p < 0.001$ )、HCV core70 変異 ( $p=0.038$ )、体重あたりの RBV 投与量低値 ( $p=0.020$ ) が有意であり、多変量解析では、Peg-IFN/RBV 無効 (vs. 未治療 : Odds 比 0.127、 $p=0.013$ )、IL28B SNP non-TT (vs. TT: Odds 比 0.160、 $p=0.023$ ) が有意であった。IL28B 別の SVR4 は、TT/non-TT で未治療 : 94%(31/33)/67%(10/15)、PR 再燃 :91%(21/23)/100%(4/4)、PR 無効 :50%(5/10)/36%(5/14) であった。PR 無効例のみの検討では、SVR4 に関与する背景因子・薬剤因子は明らかでなく、今後、治療前 HCV NS3 領域のウイルス多型について Deep sequence による検討を加える予定である。

### D. 考察

Genotype1 型 C 型慢性肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の SVR4 は初回治療ならびに前治療再燃例では約 9 割と非常に高率であり、65 歳以上の高齢者においても副作用中止率の上昇がなかったことから、肝発癌リスクの高い高齢者においても IFN-based therapy の第一選択となるものと考えられる。IFN-free therapy においても、SVR 率は 8 割超と高率であるが、肝発癌抑制効果が明らかでない現状においては、やはり IFN 適格例においては IFN-based therapy の選択を考慮すべきである。一方、前治療再燃例に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の SVR は、臨床試験とほぼ同等の約 4 割と低率であった。とくに高発癌リスク群である高齢かつ線維化進展例では、IFN 治療歴と関連のない IFN-free therapy を選択肢となるものと考えられる。ただし、現時点で使用可能な Daclatasvir /Asunaprevir 併用療法では、治療前に薬剤耐性遺伝子多型 (Y93/L31) がないことを確認する必要がある。治療前に遺伝子変異があれば、SVR 率は約 4 割と低下し、SVR が得られなかった症例では多剤耐性変異を獲得する。

#### E. 結論

Genotype1 型 C 型慢性肝炎では、初回治療ならびに前治療再燃の IFN 適格例では SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法を第一選択とし、前治療無効例では、治療前に薬剤耐性遺伝子多型 (Y93/L31) がなければ、IFN-free therapy も選択肢となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Harada N,

Yamada R, Yakushijin T, Miyazaki M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Takehara T. Liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse is useful in predicting the presence of esophageal varices or high-risk esophageal varices among patients with HCV-related cirrhosis. J Gastroenterol. in press

- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 mg or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. J Gastroenterol. in press
- 3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. J Viral Hepat. in press

##### 2. 学会発表

- 1) 竹原徹郎、平松直樹、林 紀夫. “難治性 C 型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の有用性について” シンポジウム「C 型肝炎に対する DAA を用いた治療戦略」第 50 回日本肝臓学会総会 (東京) 2014
- 2) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “C 型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応について” パネルディスカッション「C 型肝炎治療の新展開と到達点」第 18 回日本肝臓学会大

会、第 56 回日本消化器病学会大会（神戸）  
2014

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 分子標的薬の長期効果と診療指針作成

担当責任者：大崎往夫 大阪赤十字病院 消化器内科 部長

研究要旨：分子標的薬（Sorafenib）治療導入し登録された症例に関して、臨床的に有用と思われる治療前因子を明らかにするために解析検討を進め、診療指針作成に寄与する。  
また治療前生検組織を用いて効果を予測し得る遺伝子変異の解析をすすめ、効果予測のバイオマーカーを検索、個別化された医療の可能性を検討する。

### A. 研究目的

分子標的薬（Sorafenib）治療の診療指針作成のために治療効果に関わるバイオマーカーを明らかにする。

### B. 研究方法

分子標的薬（Sorafenib）治療導入し登録された症例に関して、効果予測因子を検討し、臨床的に有用と思われる治療前因子を明らかにする。

治療前生検組織を用いて遺伝子変異の解析をすすめ、効果予測のバイオマーカーを検索、個別化された医療の可能性を検討する。（倫理面への配慮）

主として電子カルテに記載された事項を匿名化出力した内容の Retrospective な観察研究であり、また Prospective な検討においては文書による同意を得ている。組織検体における遺伝子変異の検討においては、別個に文書による同意を得、検体は匿名化して解析グループにおいて検討している。

### C. 研究結果

治療効果予測因子の検討では、女性であること、投与1ヶ月後のAFP値が治療前値より20%以上低下することが抽出された。

また Sub 解析にて投与開始容量は通常投与量でも半量でも差がないこと、高齢者と非高齢者に差がないことが明らかとなった。

### D. 考察

投与開始容量および年齢での Sub 解析の結果から、病状に応じて投与の有無、投与量を調整し、必要に応じて増量あるいは減量している実臨床の実態が明らかとなり、そのことは治療効果に影響を及ぼしていないと思われた。

投与開始前に効果を期待できる対象を選別するために有用な臨床的なバイオマーカーは特定し得ておらず、今後さらに解析を進めることが必要である。

また組織検体の遺伝子変異の検討から有用なバイオマーカーの同定することにより個別化されて治療が可能となるものと思われる。

### E. 結論

分子標的薬治療効果予測の因子としては女性、AFP値の20%以下への減少が明らかとなったが、さらに臨床的に有用なバイオマーカーの同定が求められる。

組織検体による遺伝子変異の検討の結果が待たれる。



F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Takeda H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Osaki Y.

Clinical efficacy of non-transplant therapies in patients with hepatocellular carcinoma with Child-Pugh C liver cirrhosis.

Anticancer Res. 34:3039-44, 2014.

2. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Takeda H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Osaki Y.

Clinical significance of early interventional therapy of branched-chain amino acid granules in patients with hepatocellular carcinoma: Propensity score matching analysis.

Int J Oncol. 45:1082-90, 2014.

3. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Takeda H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Osaki Y.

Transcatheter arterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: clinical outcome and safety in elderly patients.

J Cancer. 5:590-7, 2014.

4. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Osaki Y.

Transcatheter Arterial Embolic Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review.

Anticancer Res. 34:6877-86, 2014.

5. Nishikawa H, Nishijima N, Arimoto A, Inuzuka T, Kita R, Kimura T, Osaki Y.

Effect of nucleoside analog use in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular

carcinoma.

Hepatol Res. 44:608-20, 2014.

6. Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Takeda H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Nishiguchi S.

Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy infusion for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma.

Oncol Rep. 31:65-72, 2014.

7. Nishikawa H, Osaki Y, Endo M, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N.

Comparison of standard-dose and half-dose sorafenib therapy on clinical outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in field practice: A propensity score matching analysis.

Int J Oncol. 45:2295-302, 2014.

8. Nishikawa H, Osaki Y, Komekado H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Arimoto A, Kita R, Kimura T.

Clinical implication of the preoperative GSA index in <sup>99m</sup>Tc-GSA scintigraphy in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.

Oncol Rep. Dec 22, 2014. (Epub ahead of print)

9. Nishikawa H, Osaki Y, Komekado H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Arimoto A, Kita R, Kimura T.

Clinical significance of the FIB-4 index for non-B non-C hepatocellular carcinoma treated with surgical resection.

Oncol Rep. Oct 30, 2014. (Epub ahead of print)

10. Nishikawa H, Osaki Y.

- Clinical significance of therapy using branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.  
Hepatol Res. 44:149-58, 2014.
11. Nishikawa H, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Osaki Y, Izumi N.  
Sorafenib Therapy for BCLC Stage B/C Hepatocellular Carcinoma; Clinical Outcome and Safety in Aged Patients: A Multicenter Study in Japan.  
J Cancer. 5:499-509, 2014.
12. Nishikawa H, Enomoto H, Nasu A, Aizawa N, Saito M, Tamori A, Kawada N, Kimura T, Osaki Y, Nishiguchi S.  
Clinical significance of pretreatment serum interferon-gamma-inducible protein 10 concentrations in chronic hepatitis C patients treated with telaprevir-based triple therapy.  
Hepatol Res. 44:E397-E407, 2014.
13. Osaki Y, Nishikawa H.  
Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review.  
Hepatol Res. Jul 18, 2014.  
(Epub ahead of print)
14. Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, Ohara Y, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Kita R, Kimura T, Osaki Y.  
Effect of treatment with branched-chain amino acids during sorafenib therapy for unresectable hepatocellular carcinoma.  
Hepatol Res. 44:302-12, 2014.
15. Takeda H, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N.  
Clinical features associated with radiological response to sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma: a large multicenter study in Japan.  
Liver Int. May 16, 2014.  
(Epub ahead of print)
16. Arizumi T, Ueshima K, Takeda H, Osaki Y, Takita M, Inoue T, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Nishida N, Kudo M.  
Comparison of systems for assessment of post-therapeutic response to sorafenib for hepatocellular carcinoma.  
J Gastroenterol. 49:1578-87, 2014.
17. Ikeda K, Osaki Y, Nakanishi H, Nasu A, Kawamura Y, Jyoko K, Sano T, Sunagozaka H, Uchino K, Minami Y, Saito Y, Nagai K, Inokuchi R, Kokubu S, Kudo M.  
Recent progress in radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma.  
Oncology. Nov 22, 2014.  
(Epub ahead of print)
18. Inuzuka T, Ueda Y, Morimura H, Fujii Y, Umeda M, Kou T, Osaki Y, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H.  
Reactivation from occult HBV carrier status is characterized by low genetic heterogeneity with the wild-type or G1896A variant prevalence.  
J Hepatol. 61:492-501, 2014.
19. Ishizu-Higashi S, Seno H, Nishi E, Matsumoto Y, Ikuta K, Tsuda M, Kimura Y, Takada Y, Kimura Y, Nakanishi Y, Kanda K, Komekado H, Chiba T.  
Deletion of nardilysin prevents the development of steatohepatitis and liver fibrotic changes.  
PLoS One. 21;9(5):e98017, 2014.
20. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu

- W, McPhee F, Hughes EA, Kumada H.  
Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1.  
*Antivir Ther.* 9:501-10, 2014.
21. McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Chayama K, Toyota J, Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Hughes EA, Watanabe H, Ishikawa H, Kumada H.  
Virologic escape in HCV genotype 1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b.  
*Antivir Ther.* 19:479-90, 2014.
22. Nishiguchi S, Enomoto H, Aizawa N, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuda Y, Higuchi K, Okazaki K, Seki T, Kim SR, Hongo Y, Jyomura H, Nishida N, Kudo M.  
Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a ± ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study.  
*J Gastroenterol.* 49:492-501, 2014.
23. Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Ikeda M, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, Kudo M, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, Okusaka T, Hayashi N, Ohashi Y, Kumada H ; The Peretinoin Study Group.  
Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial.  
*J Gastroenterol.* Sep 11, 2014.  
(Epub ahead of print)
24. Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Nakachi K, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Okusaka T, Nishigaki Y, Shiomi S, Kudo M, Ido K, Karino Y, Hayashi N, Ohashi Y, Makuuchi M, Kumada H.  
Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study.  
*J.Gastroenterol.* Apr 13, 2014.  
(Epub ahead of print)
25. Orito E, Hasebe C, Kurosaki M, Osaki Y, Jyoko K, Watanabe H, Kimura H, Nishijima N, Kusakabe A, Izumi N ; Japanese Red Cross Liver Network.  
Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HBV patients during nucleot(s)ide analogues therapy.  
*Hepatol Res.* Sep 22, 2014.  
(Epub ahead of print)
26. Yada N, Kudo M, Kawada N, Sato S, Osaki Y, Ishikawa A, Miyoshi H, Sakamoto M, Kage M, Nakashima O, Tonomura A.  
Noninvasive diagnosis of liver fibrosis: utility of data mining of both ultrasound elastography and serological findings to construct a decision tree.  
*Oncology.* Nov 22, 2014.  
(Epub ahead of print)
27. 遠藤正嗣, 竹田治彦, 西川浩樹, 土谷 薫, 上甲康二, 小川 力, 谷口博順, 折戸悦郎, 内田 靖, 泉 並木, 大崎往夫.  
切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブ療法の減量開始は妥当かー Propensity score matching 法による検討ー.  
*The Liver Cancer Journal.* メディカ

- ルレビュー社. 6 : 268-9, 2014.
28. 喜多竜一, 坂本 梓, 井口恵里子, 竹田治彦, 大原芳章, 西島規浩, 齋藤澄夫, 那須章洋, 西川浩樹, 木村 達, 大崎往夫, 若狭朋子, 中沼安二, 松井 修.  
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相にて異なる信号強度を呈する結節が併存した肝細胞癌の 3 症例.  
日本消化器病学会雑誌. 111 : 940-7, 2014.
29. 西川浩樹, 大崎往夫.  
C 型関連肝癌の治療—予後の変遷.  
臨床消化器内科. 日本メディカルセンター. 29 : 255-261, 2014.
30. 西島規浩, 竹田治彦, 土谷 薫, 上甲康二, 河南智晴, 谷口博順, 折戸悦郎, 内田 靖, 泉 並木, 大崎往夫.  
ソラフェニブ投与後 3 年以上生存例の検討.  
The Liver Cancer Journal. メディカルレビュー社. 6 : 258-9, 2014.
31. 大崎往夫.  
B 型肝炎, 最近の動向—診断, 治療, 再活性とその対策—.  
住吉区医師会報. 387 : 26-29, 2014.
32. 大崎往夫.  
ラジオ波焼灼療法 (RFA) の治療効果判定.  
Hepatology Practice 肝癌の診療を極める—基本から最前線まで. 文光堂. 5 : 162-165, 2014.
33. 大崎往夫.  
肝動脈化学塞栓療法.  
今日の治療指針 2014 年版. 医学書院. p497
34. 大崎往夫.  
分子標的治療の現状と新たなる展開.  
肝胆膵. アークメディア. 69 : 977-982, 2014.
35. 幡丸景一, 喜多竜一, 那須章洋, 西川浩樹, 木村 達, 大崎往夫, 若狭朋子, 中島 収, 中沼安二, 松井 修.  
腫瘍内出血を認めた肝細胞線腫 (hepatocyte nuclear factor 1  $\alpha$ -inactivated type) の一例.  
肝臓. 日本肝臓学会. 55 : 731-738 ; 2014.
36. 木村 達, 坂本 梓, 喜多竜一, 米門秀行, 西川浩樹, 那須章洋, 西島規浩, 大崎往夫.  
Real-time Virtual Sonography が肝癌診療にもたらしたもの—当院における 10 年の経験から.  
MEDIX. 60 : 4-10, 2014.
2. 学会発表
1. Azusa Sakamoto, Ryuichi Kita, Masatsugu Endo, Gensho Tange, Ryota Sada, Manabu Fukuhara, Saiko Marui, Yoshiaki Ohara, Jun Nakajima, Fumihiko Matsuda, Shinichiro Henmi, Sumio Saito, Norihiro Noshijima, Akihiro Nasu, Hiroki Nishikawa, Hideyuki Komekado, Toru Kimura, Yukio Osaki.  
MANAGEMENT OF HYPOVASCULAR HYPOTENSE NODULES ON HEPATOBILIARY PHASE OF GD-EOB-DTPA ENHANCED MRI.  
EASL2014 2014.04.09-13 London
2. N.Izumi, R.Tateishi, M.Seike, M.Kudo, H.Tamai, S.Kawazoe, K.Tanaka, Y.Osaki, K.Yamamoto, M.Imawari.  
ONCE-DAILY ORAL LUSUTROMBOPAG, ALTERNATIVE TO PLATELET TRANSFUSION IN THROMBOCYTOPENIC PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE UNDERGOING RADIOFREQUENCY