

201519006A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服政策研究事業

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの
構築、運用、評価に関する研究

平成27年度

総括研究報告書
分担研究報告書

研究代表者

八橋 弘

平成28(2016)年3月

目 次

I. 総括研究報告

1. 八橋 弘
肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究
..... 1
(資料：別紙1) 肝疾患患者相談支援システム運用管理規程
(資料：別紙2) 肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究 実施計画書

II. 分担研究報告

1. 八橋 弘
本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究 41
2. 古田 清
HBV再活性化による肝炎の予防をめざして 49
3. 中牟田 誠
Daclatasvir + Asunaprevir併用療法の治療時の肝機能・線維化マーカー・AFP
の変化 55
4. 三田 英治
Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir・Ribavirin併用療法時の
心機能評価 58
5. 上司 裕史
自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例 63
6. 高野 弘嗣
当科におけるdaclatasvir/asunaprevir併用療法の治療成績 69
7. 肱岡 泰三
大阪南医療センターにおけるB型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン
 α 2a療法 73
8. 室 豊吉
外来通院肝疾患患者の「かゆみ」の現状について 81
9. 小松 達司
当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療成績 84
10. 正木 尚彦
肝疾患診療連携拠点病院における相談業務の実態と課題 88
11. 太田 肇
当院におけるC型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用
療法の治療成績と肝障害についての検討 93

1 2.	佐藤 丈顕	当院におけるDAA製剤登場以降のGenotype1、C型慢性肝疾患に対する治療成績	97
1 3.	勝島 慎二	C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得る意義についての検討	100
1 4.	島田 昌明	トルバプタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変症のCONUT法を用いた栄養学的評価と長期予後に関する検討	104
1 5.	杉 和洋	C型肝炎慢性肝疾患に対するSMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法の治療成績	107
1 6.	二上 敏樹	抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性肝硬変症例についての検討	111
1 7.	吉澤 要	C型肝炎最新治療における地域連携	116
1 8.	中尾 一彦	非侵襲的検査による肝繊維化、脂肪沈着率の検討	118
1 9.	矢野 博久	Regulator of G-protein signaling 5は肝細胞癌の門脈侵襲を促進する	120
III.	研究成果の刊行に関する一覧表		123

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

総括研究報告書

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究

研究代表者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨

本研究では、肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設での本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

平成27年度は以下のような成果が得られた。

1. 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築

肝疾患患者相談支援システム運用管理規程と肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプを作成した。

今年度は、このシステムを研究協力施設において試験的に運用をおこない487件のデモ症例の相談記録を登録した。また相談対応の模範解答事例を204件作成した。

2. C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価

C型慢性肝炎に対してシメプレビル3剤併用治療導入症例の治療効果判定は530例の登録症例中、SVR 396例（74.7%）、non-SVR 107例（20.2%）、判定保留、脱落27例（5.1%）であった。C型慢性肝炎、肝硬変に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療導入症例の効果判定では、1,066例の登録症例中、12週目SVR判定が可能な603例のうち、SVR 551例（91.4%）、non-SVR 52例（8.6%）例であった。

研究分担者

古田 清 まつもと医療センター松本病院
統括診療部長
中牟田誠 九州医療センター
肝臓センター部長/消化器内科医長
三田英治 大阪医療センター
総合診療部長
上司裕史 東京病院 消化器内科医長

高野弘嗣 呉医療センター
消化器内科科長
肱岡泰三 大阪南医療センター
統括診療部長
室 豊吉 大分医療センター 院長
小松達司 横浜医療センター
臨床研究部長

正木尚彦	国立国際医療研究センター 肝炎情報センター長
太田 肇	金沢医療センター 消化器科部長
佐藤丈頭	小倉医療センター 肝臓病センター部長
勝島慎二	京都医療センター 診療部長・消化器内科科長
島田昌明	名古屋医療センター 消化器科医長
杉 和洋	熊本医療センター 消化器内科部長
二上敏樹	西埼玉中央病院 臨床研究部長/消化器科医長
吉澤 要	信州上田医療センター 特命副院長/地域医療教育センター部長
中尾一彦	長崎大学医学部 教授
矢野博久	久留米大学医学部 教授
研究協力者	
大原行雄	北海道医療センター 消化器内科医長
眞野 浩	仙台医療センター 消化器内科医長
山下晴弘	岡山医療センター 消化器内科医長
林 亨	四国こどもとおとなの医療センター 消化器内科医長
島田祐輔	災害医療センター 消化器内科医師
中村陽子	相模原病院 消化器内科医長
有尾啓介	嬉野医療センター 肝臓内科医長
菊池真大	東京医療センター 消化器内科医師
山本哲夫	米子医療センター 副院長
酒井浩徳	別府医療センター 院長
蒔田富士雄	西群馬病院 副院長
苗代典昭	東広島医療センター 消化器内科医師

西村英夫	旭川医療センター 院長
籾山功夫	南和歌山医療センター 副院長
長沼 篤	高崎総合医療センター 消化器内科部長
高橋宏尚	東名古屋病院 消化器内科医長
牧野泰裕	岩国医療センター 副院長
杉本理恵	九州がんセンター 消化器・肝胆膵内科医長
富澤 稔	下志津病院 消化器内科医長
山内一彦	愛媛医療センター 消化器内科医長
米澤敦子	東京肝臓友の会

A. 研究目的

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

先行研究での解析結果によると、C型肝炎患者では治療によりウイルスが駆除されると患者の悩み、ストレスが軽減することが確認されている。近年、C型肝炎、B型肝炎の抗ウイルス治療法の進歩は目覚ましく、新規治療法に関する様々な情報、治療経験は、肝疾患患者の相談支援をおこなう上で重要な要素と考えられる。本研究班においてもC型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータを集積するとともに、治療前後で本相談支援システムを活用することで、患者QOLの変化についても明らかにする。

B. 研究方法

平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究班で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこなうことで、肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプを構築する。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法（シメプレビルを用いた3剤療法、インターフェロンフリー内服治療法）の治療効果、患者QOLを評価する為に、患者登録をおこなう。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。倫理委員会での承認後に、患者情報の収集を開始する。

プロトタイプの肝疾患患者相談支援システムを用いて実際に患者と対話しながら肝疾患患者の相談支援をおこなう場合には、個人情報の扱いには、細心の配慮をおこない、情報の収集、解析時点では連結可能匿名化の処置をおこなった上で処理をおこなう。

また本システムへの登録に関しては、本システムおよび患者情報の扱いに関する運用規定を作成し、ホームページ等で公開した後に実施する。肝疾患患者相談支援システムへの個人情報の記録、分析は、説明同意が得られた場合にのみおこなう。同意がえられない場合には、個人情報の記録、分析はおこなわず、相談支援のみおこなう。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法の治療効果は、診療情報で得られた情報に限定して集積をおこなう。

C. 研究結果

1. 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築

肝疾患患者相談支援システムの運用管理に関する事項を定め、患者個人情報を適正に扱うとともに、運用に関する正当性の確保を目的とした、肝疾患患者相談支援システム運用管理規程を作成した（別紙1）。

肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプをスパイラル方式に検討会を重ねて構築してきた（図1-3）。このシステムは、以下の4項目の機能を有している。

- ①相談対応者は、相談内容を記録するとともに、自施設内の相談記録を参照することができる（図4）。
- ②相談対応者は、患者さんに寄り添いながら、個々の肝疾患患者の背景を推測することができる（図5-6）。
- ③相談対応者は、相談対応の回答事例を参照することができる（図7-8）。
- ④相談対応者は、全国ベースでの相談件数集計をタイムリーに知ることが出来る（図9）。

今年度は、このシステムを研究協力施設において試験的に運用をおこなった。上記①の機能を利用して、現在487件のデモ症例の相談記録を登録した。また上記③の相談対応の回答事例は、現在204件の模範解答を登録し、相談対応者が参照できるようにした。

「肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究」に関する研究計画書を作成し、2015年10月5日に長崎医療センターの倫理審査委員会での承認を得た（別紙2）。各施設における倫理審査の進行状況は、2016年2月12日の時点で、37施設中、承認済み 31施設、条件付承認済み1施設、申請中 4施設、回答なし 1施設であった。

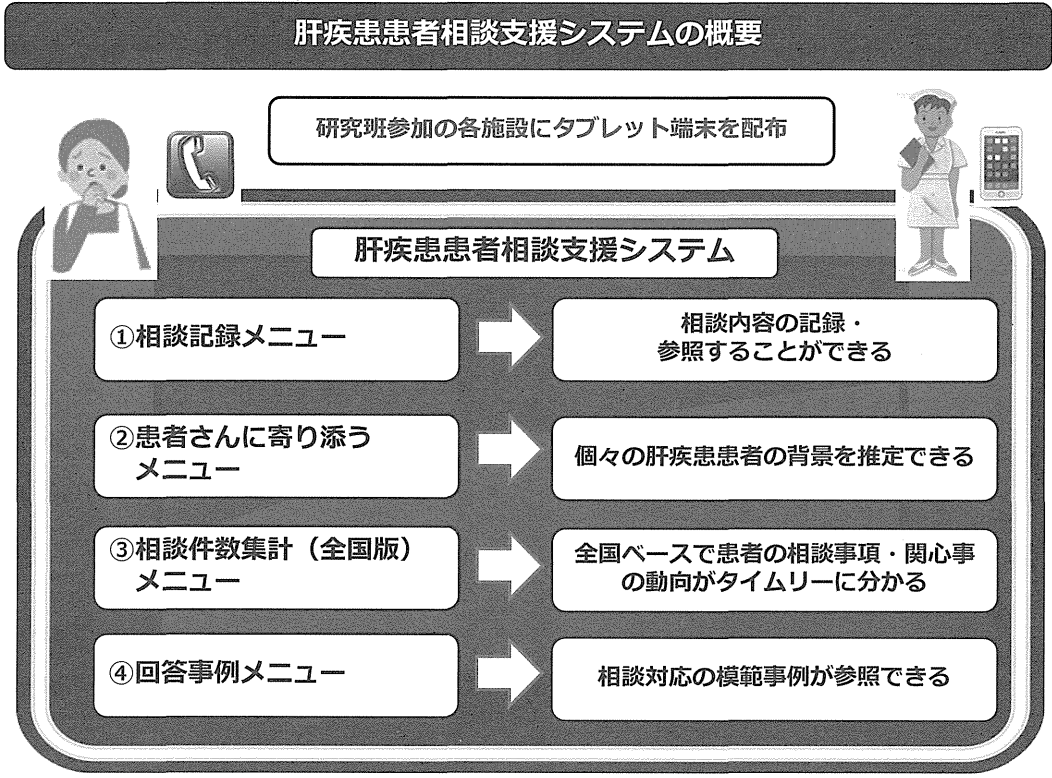


図1. 肝疾患患者相談支援システムの概要

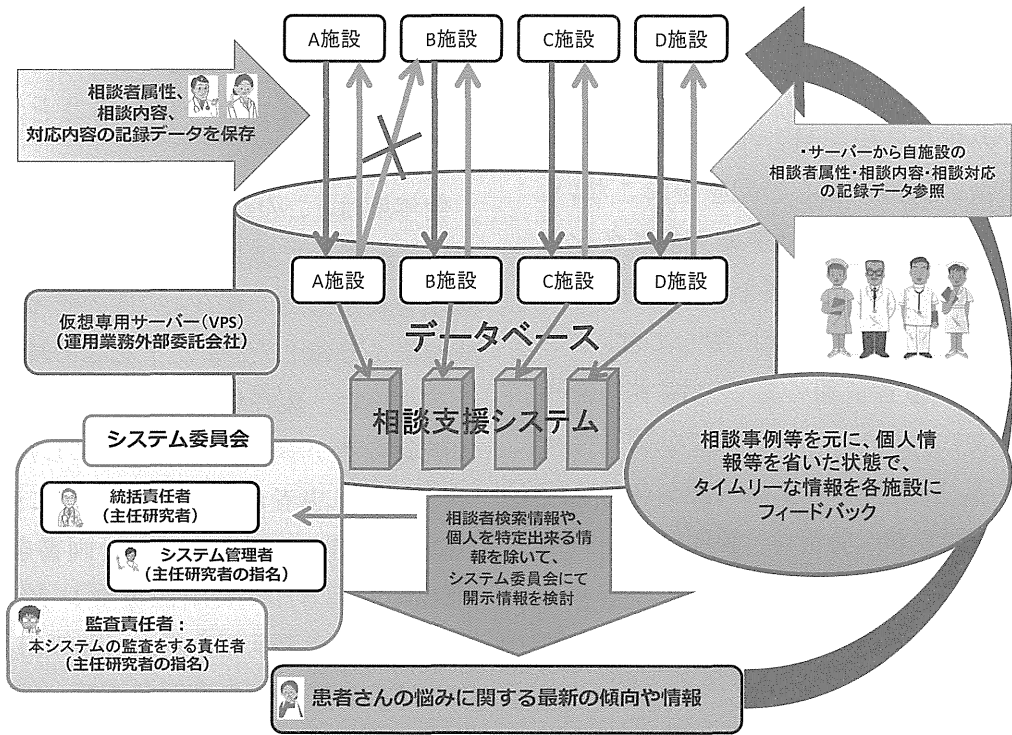


図2. 肝疾患患者相談支援システムの概要



図3. 肝疾患患者相談支援システムのトップページ画面

①相談内容の記録・参照することができる

[回答事例検索](#)

相談記録（新規）

2016 年 01 月 19 日

相談員: 澤田 記録番号: 相談回数:

記録の同意 [?]	相談形態	相談者 [?]
<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 電話 <input type="radio"/> 対面 <input type="radio"/> その他メール	<input type="radio"/> 本人 <input type="radio"/> 家族・親族 <input type="radio"/> その他

相談者検索情報 [?]	相談員属性
相談者検索情報	<input type="radio"/> 医師 <input type="radio"/> 看護師 <input type="radio"/> ソーシャルワーカー <input type="radio"/> その他

年齢(年代) [?]	性別 [?]	都道府県 [?]	相談者の連絡先 [?]
未選択 ▼	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	未選択 ▼	連絡先

肝炎ウイルス型	肝炎患の病態
未選択 ▼	未選択 ▼

図4. 相談内容の記録・参照

②個々の肝疾患患者の背景を推定できる

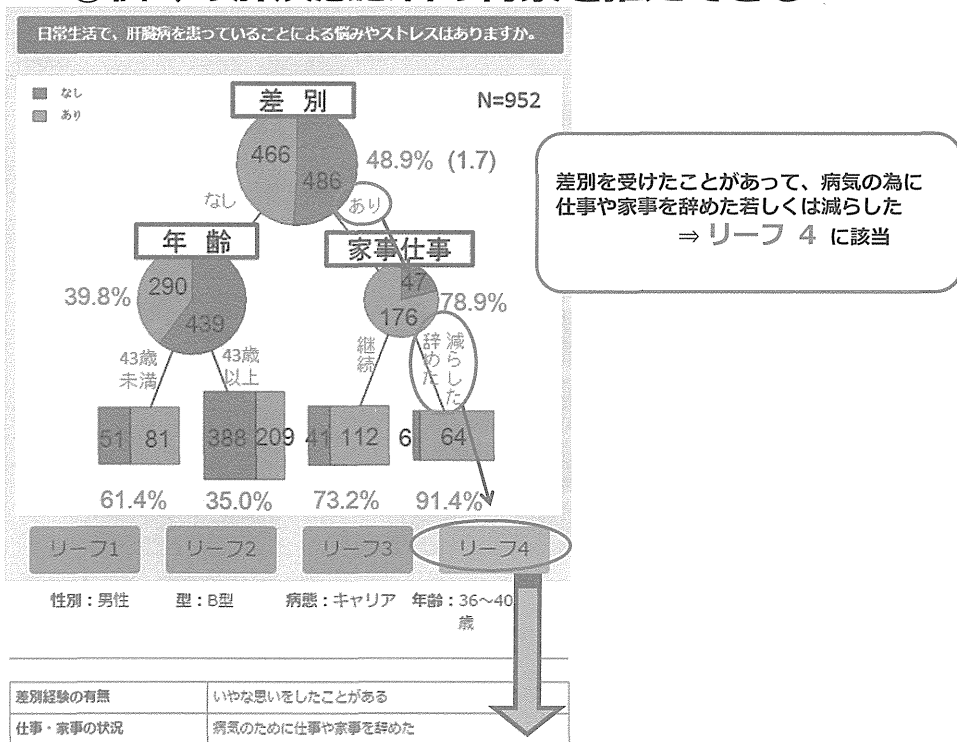


図5. 個々の肝疾患患者の背景

②個々の肝疾患患者の背景を推定できる

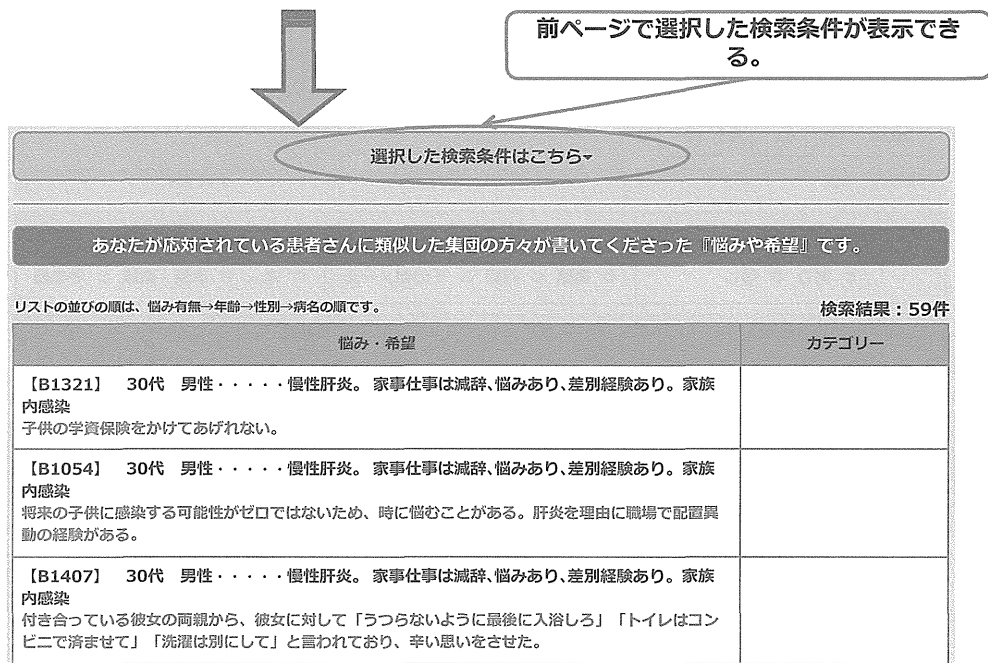


図6. 個々の肝疾患患者の背景

③相談対応の模範事例が参照できる

「相談内容」と「回答例」	
肝炎ウイルス型 肝疾患の病態 診断・治療・療養 その他分類	
相談内容	回答例
C型 慢性肝炎/キャリア C型肝炎/治療/種類/IFNフリー/BMS C型肝炎/治療/種類/IFNフリー/キリアド C型肝炎/治療/種類/IFNフリー/アビ	
最新の飲み薬の2剤は服薬に条件がありますか？	全ての薬には服用してはいけない人（禁忌）、注意しながら服用する人（要注意）などがあります。内服2剤で注意すべきはいくつかの薬と併用する場合、禁忌と要注意がありますので主治医ないし薬剤師の先生と相談が必要です。 (2015年1月 八橋)

図7. 相談対応の模範事例

③相談対応の模範事例が参照できる 204の回答事例を作成した

ウイルス型	病態	具体的な相談内容	相談内容に対する助言・対応
B型	慢性肝炎/キャリア	バラクルード服用中は子供は作れないのでしょうか？	バラクルードを服用して妊娠した場合の安全性は確認できていませんが、バラクルードを服用している男性から出産した事例は多様です。バラクルードよりもテノホビルの方が妊娠に対する安全性が高い事が示されており、テノホビルへの変更を検討すべきかと思えます。
C型	肝がん	肝癌の診断を受けているが、BMSの経口2剤を自費でも構わないので投与してくれるところはありませんか？	肝癌と診断されても、現在再発していない状況なら経口2剤治療の適応があります。
C型	慢性肝炎/キャリア	ソプリアド治療があと3Wで、一旦マイナスになったが、その後1.3~2.1に戻ってしまったIL28BはGG。これは耐性ができてしまったということですか？ そうなるとBMS (NS3、NS5A) は効かない？	状況からはソプリアド耐性となった可能性があり、その場合はアスナ/ダクラ治療で治せるかデータはありません。但し、ハーボニーの場合にはソプリアド耐性でも治療が期待出来ます。
C型	肝がん	ペグ・リバ72週無効。HCCができて、ラジオ波をしたけど、BMS経口剤を勧められた。新薬でくるが、90%以上の完治率でどの薬も大差はないから早く治療した方がいいと耐性の事やALTの上昇についての説明は全くなかった。	アスナ/ダクラの内服2剤では15~20%の方でウイルス変異の関係から治療率が40%前後となります。また、10%の方で治療中肝障害の副作用が出現します。治療前にウイルス変異があるか否か測定するように学会ガイドラインでは推奨されています。
C型	肝がん	予防接種で感染した。国を訴えたいと言っている患者がいるが、C型肝炎も予防接種で訴訟できるか。	C型肝炎の予防接種は訴訟対象外です。血液製剤投与歴が証明された方が対象となります。

図8. 相談対応の模範事例が参照できる204の回答事例

④全国ベースで患者の相談事項・関心事の動向がタイムリーに分かる

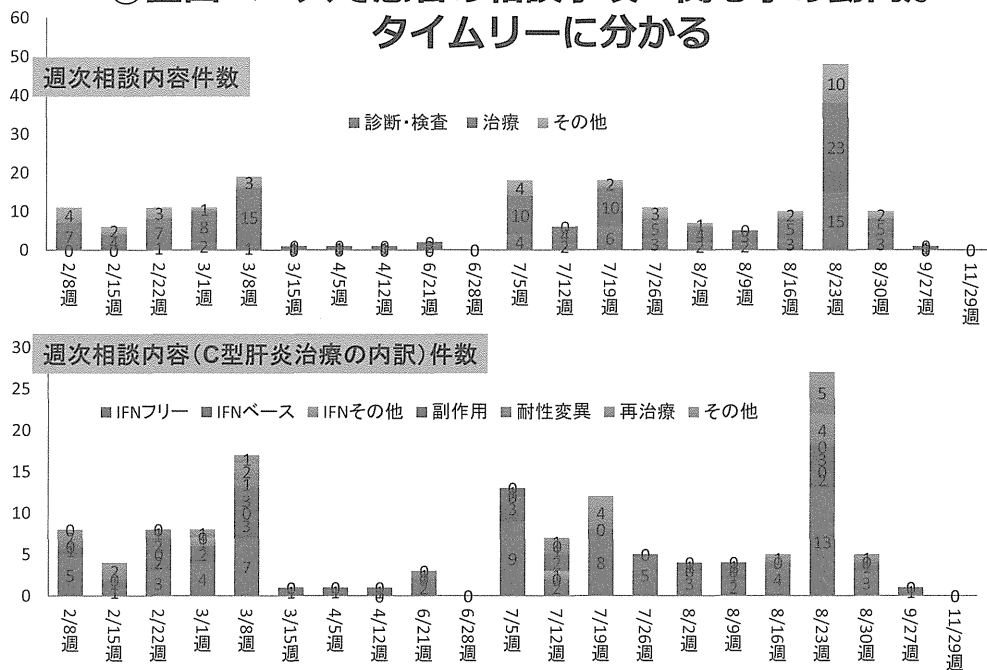


図9. 全国ベースでの患者の相談事項・関心事の動向

2. C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価

2013年12月から2014年10月の期間、C型慢性肝炎に対してシメプレビル3剤併用治療を導入した症例の24週目の治療効果判定(SVR判定)をおこなった。

33施設で530例が登録された。

男女比、年齢分布および導入月分布を図10に示す。男女比は男性269人(50.8%)、女性261人(49.2%)であった。年齢分布は39歳以下26人(4.9%)、40代44人(8.3%)、50代114人(21.5%)、60代236人(44.5%)、70代109人(20.6%)、80歳以上1人(0.2%)であった。導入月分布は2014年2月が最も多く94人であった。

24週目における効果判定結果は、SVR24:396例(74.7%)、non-SVR24:107例(20.2%)、判定保留、脱落:27例(5.1%)であった。未判定例等を除外した503例の解析では、SVR24:78.7%、non-SVR24:21.3%であった(図11)。

2014年9月から2015年8月の期間、C型慢性肝炎、肝硬変に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療を導入症例した1,066例を対象に解析をおこなった。

12週目SVR判定が可能な症例は603例で

あった。

男女比、年齢分布および導入月分布を図12に示す。男女比は男性418人(39.2%)、女性648人(60.8%)であった。年齢分布は39歳以下12人(1.1%)、40代34人(3.2%)、50代129人(12.1%)、60代305人(28.6%)、70代464人(43.5%)、80歳以上122人(11.4%)であった。導入月分布は2015年1月が最も多く139人であった。

12週目における効果判定結果は、SVR12:551例(91.4%)、non-SVR12:52例(8.6%)例であった。未判定例等を除外した603例の解析では、SVR12:91.4%、non-SVR12:8.6%であった(図13)。

・研究分担者

研究分担者(古田 清、中牟田誠、三田英治、上司裕史、高野弘嗣、脇岡泰三、室 豊吉、小松達司、正木尚彦、太田 肇、佐藤丈頭、勝島慎二、島田昌明、杉 和洋、二上敏樹、吉澤 要)らは、相談支援システム(アプリケーション)の作成、評価をおこなうとともに、C型肝炎の抗ウイルス治療法に関する臨床研究をおこなった。研究分担者の中尾一彦は肝炎の基礎研究、矢野博久は肝癌の基礎研究を実施した。

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析 (1)
シメプレビル療法 (N=530)

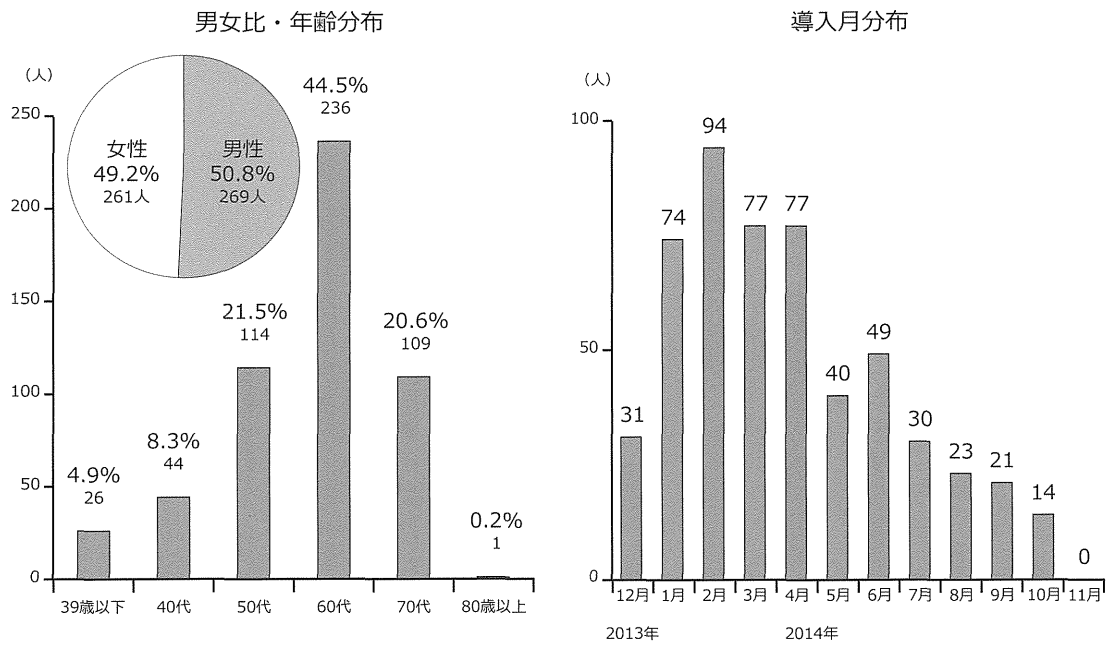


図10. シメプレビル療法の男女比、年齢分布および導入月分布

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析 (1)
シメプレビル療法 (N=530)

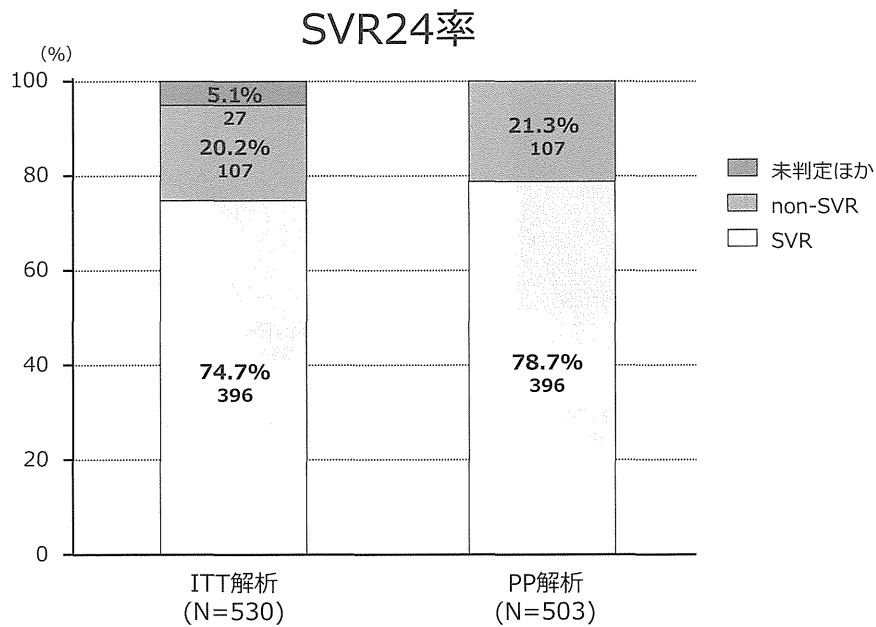


図11. シメプレビル療法のSVR24率

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析 (2)
 アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (N=1,066)

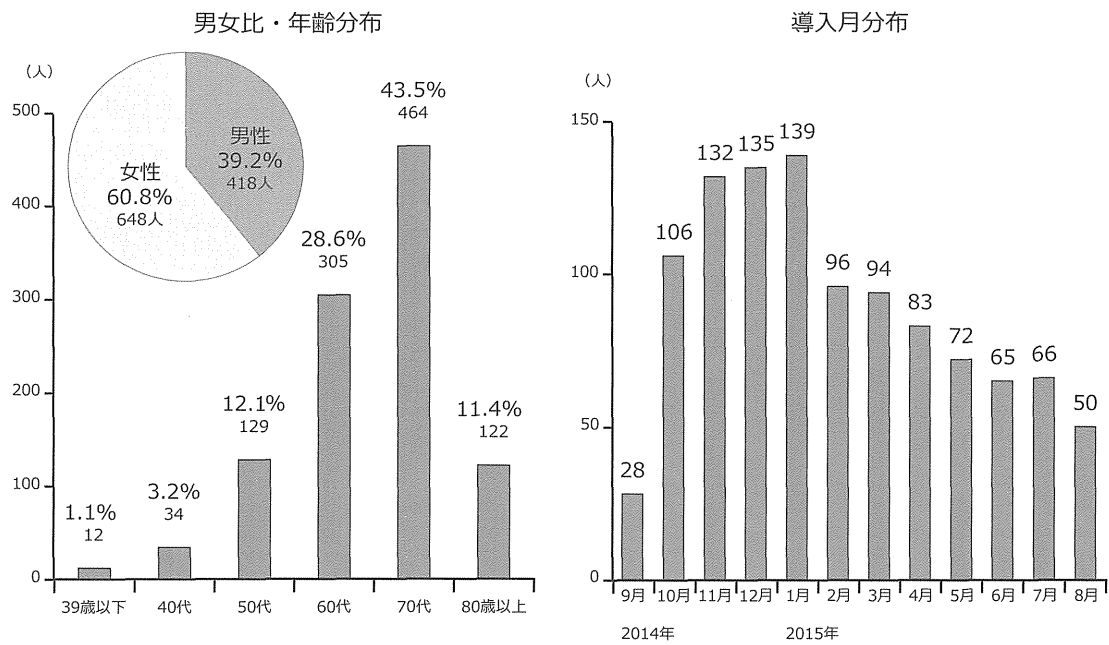


図12. アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法の男女比、年齢分布および導入月分布

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析 (2)
 アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (N=1,066)

SVR12率

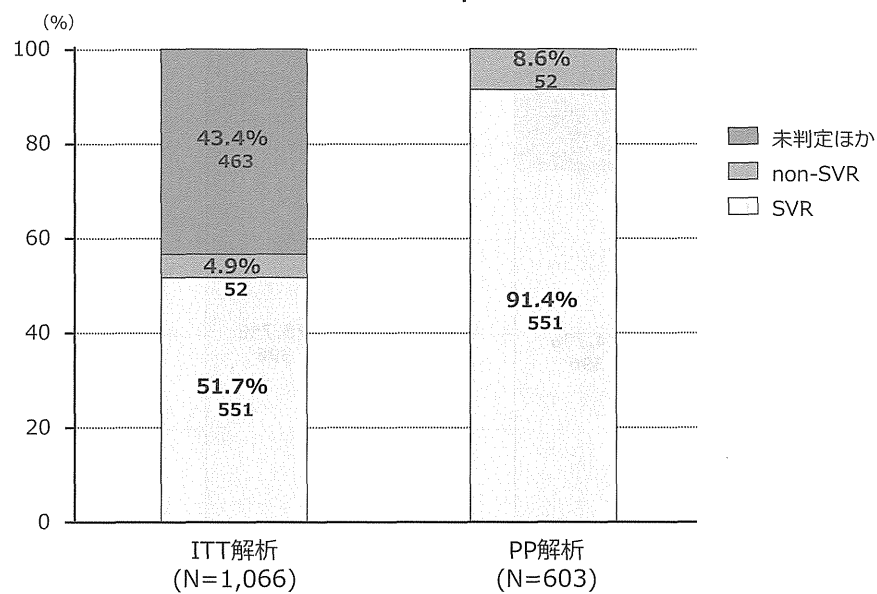


図13. アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法のSVR12率

D. 考察

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築に関する今後の予定として、平成28年度には、肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を実際に用いて患者相談、支援をおこないながら、このシステムを評価するとともに、更なる改良をおこなう。3年間の研究終了後には、肝疾患診療連携拠点病院など、多くの患者相談をおこなっている施設での導入、利用を目指しながら改良を重ねる予定にしている。

C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価に関しては、症例導入施設でのアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療登録症例の効果判定を進めるとともに、ソホスブビル/リバビリン併用治療、ハーボニー治療導入症例を新たに登録する。これらを順次、効果判定をおこなうとともにnon-SVR症例の特徴、問題点を明らかにする。non-SVR症例の相談支援の在り方を本研究班の中で検討をおこなう予定である。

E. 結論

1. 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築

肝疾患患者相談支援システム運用管理規程と肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプを作成した。

今年度は、このシステムを研究協力施設において試験的に運用をおこない487件のデモ症例の相談記録を登録した。また相談対応の模範解答事例を204件作成した。

2. C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価

C型慢性肝炎に対してシメプレビル3剤併用治療導入症例の治療効果判定は530例の登録症例中、SVR 396例（74.7%）、non-SVR 107例（20.2%）、判定保留、脱落27例（5.1%）であった。C型慢性肝炎、肝硬変に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療導入症例の効果判定では、1,066例の登

録症例中、12週目SVR判定が可能な603例のうち、SVR 551例（91.4%）、non-SVR 52例（8.6%）例であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res.* 2015 May 20. (in press)

2) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsushashi H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* 2015 May 7. (in press)

3) Iio E, Ocho M, Togayachi A, Nojima M, Kuno A, Ikehara Y, Hasegawa I, Yatsushashi H, Yamasaki K, Shimada N, Ide T, Shinkai N, Nojiri S, Fujiwara K, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H, Tanaka Y. A novel glycobiomarker, *Wisteria floribunda* agglutinin macrophage colony-stimulating factor receptor, for predicting carcinogenesis of liver cirrhosis. *Int J Cancer.* 2016 Mar 15;138(6):1462-71.

4) Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S.

Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0146048.

5) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):180-9.

6) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 12;8(1):777.

7) Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K,

Mizokami M. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens*. 2015 Dec;86(6):406-12.

8) Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- α sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2015 Dec;45(12):1195-202.

9) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One*. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.

10) Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):894-902.

- 11) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 2015;54(7):771-5.
- 12) Kuwabara H, Westerhout K, Treur M, Cerri K, Mahlich J, Yatsushashi H. Cost-effectiveness analysis of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients in Japan. *J Med Econ.* 2015;18(7):502-11.
- 13) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 2015 Jun 12;10(6):e0129053.
- 14) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):645-53.
- 15) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015 Mar;134(3):279-89.
- 16) Kohjima M, Kurokawa M, Enjoji M, Yoshimoto T, Nakamura T, Ohashi T, Fukuizumi K, Harada N, Murata Y, Matsunaga K, Kato M, Kotoh K and Nakamuta M. Analysis of renal function during telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Exp Ther Med.* (in press)
- 17) Kuwayama M, Uchino K, Takayoshi K, Komoda M, Kohjima M, Nakamuta M, Momosaki S, Kusaba H, Akashi K, Baba E. Immunosuppressant therapy successfully improved regorafenib-induced severe hepatic injury in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Oncol Lett.* 2016 Jan;11(1):85-88.
- 18) Kohjima M, Yoshimoto T, Enjoji M, Fukushima N, Fukuizumi K, Nakamura T, Kurokawa M, Fujimori N, Sasaki Y, Shimonaka Y, Murata Y, Koyama S, Kawabe K, Haraguchi K, Sumida Y, Harada N, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M. Hepcidin/ferroportin expression levels

involve efficacy of pegylated-interferon plus ribavirin in hepatitis C virus-infected liver. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 21;21(11):3291-9.

19) Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe K, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamuta M. Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism. *Liver Int*. 2015 Mar;35(3):1095-102.

20) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatol Res*. 2016 (in press)

21) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J*

Gastroenterol. 2016 (in press)

22) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsushashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res*. 2016. (in press)

23) Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):83-94.

24) Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;29(7):345-6.

25) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus

- infection. *J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):785-94.
- 26) 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.* 2015 Mar;22(3):254-62.
- 27) Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Jan;53(1):95-102.
- 28) Kamitsukasa H, Iri M, Tanaka A, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection. *J Med Virol.* 2015 Apr;87(4):589-600.
- 29) Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, Morio R, Morio K, Hatooka M, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Miyaki D, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Waki K, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Chayama K. Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis.* 2015 Sep;16(9):505-12.
- 30) 正木尚彦. 各論 B型肝炎, B型慢性肝炎の動向:概論. *日本臨牀* 73(増9):336-342, 2015.12.20.
- 31) Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Imamura J, Sugiura W, Yokomaku Y, Watanabe T. An Hepatitis C Virus (HCV)/HIV Co-Infected Patient who Developed Severe Hepatitis during Chronic HCV Infection: Sustained Viral Response with Simeprevir Plus Peginterferon-Alpha and Ribavirin. *Intern Med.* 2015;54(17):2173-7.
- 32) 平嶋 昇, 岩瀬弘明, 島田昌明, 田中優作, 宇仁田 慧, 水田りな子, 後藤百子, 浦田 登, 加藤文一朗, 江崎正哉, 喜田裕一, 久野剛史, 龍華庸光, 桶屋将之. 肝細胞癌に対する加温ミリプラチンとゼラチンスポンジによる経カテーテル的化学塞栓療法の治療成績. *医療* 69(4):181-186, 2015.4.
- 33) 森田 進, 吉澤 要, 内山夏紀, 藤森一也, 滋野 俊, 岡本宏明. 同一地区内で発症した遺伝子配列の異なるE型肝炎ウイルス株による急性肝炎の2例. *肝臓* 56(11):625-627, 2015
- 34) Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Nakao K. Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: an analysis of 100 patients. *Hepato Res* 45(9):969-975, 2015.
- 35) Miyaaki H, Nakamura Y, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Nakao K. Predictive value of the efficacy of tolvaptan in liver cirrhosis patients using free water clearance. *Biomed Rep* 3(6):884-886, 2015.
- 36) Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H,

Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy. *Hepatol Res.* 45(1):88-96, 2015.

37) Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamuta M, Sata M. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol* 50(3):333-341, 2015.

38) 中尾一彦. トロトラスト肝障害と発癌. *日本臨牀* 73 (増刊号1):139-141, 2015.

39) 山下万平, 曾山明彦, 高槻光寿, 日高匡章, 宮明寿光, 黒木 保, 中尾一彦, 江口 晋. インターフェロン・リバビリン併用療法中に脾摘後劇症型感染症を発症し、救命し得た生体肝移植後患者の1例. *日本消化器病学会雑誌* 112(2):325-331, 2015.

40) 徳光純一、原口雅史、市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、柴田英貴、三馬 聡、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦. 特発性血小板減少性紫斑病を急性発症したC型肝炎硬変症例に対し集学的加療を行うことで生体肝移植を施行し得た1例. *肝臓* 56(6):296-302, 2015.

41) 柴田英貴、中尾一彦. 原発性胆汁性肝硬変と骨合併症. *CLINICAL CALCIUM* 25(11):35-40(1633-1638), 2015.

42) 三馬 聡, 中尾一彦. 肝移植後の抗ウイルス療法. *肝胆膵* 71(6):1247-1252, 2015.

43) Umeno Y, Ogasawara S, Akiba J, Hattori S, Kusano H, Nakashima O, Koga H, Torimura T, Yamakawa Y, Yano H. Regulator of G-protein signaling 5 enhances portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2015 (in press)

44) 高嶋智之, 飯島尋子, 青木智子, 中野智景, 會澤信弘, 岸野恭平, 霜野良弘, 長谷川国大, 高田亮, 楊和典, 石井昭生, 坂井良行, 西村貴士, 西川浩樹, 岩田恵典, 池田直人, 榎本平之, 廣田誠一, 藤元治朗, 矢野博久, 中島 収, 鹿毛政義, 西口修平. <速報>慢性肝炎における肝線維化マーカーELF スコアの有用性. *肝臓*56(10):543-545, 2015

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

なし。