

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

C型肝炎最新治療における地域連携

研究分担者 吉澤 要 国立病院機構信州上田医療センター 副院長

研究要旨 近年、C型肝炎治療は急速な進歩を遂げ、インターフェロンあるいは直接作用型抗ウイルス薬（DAA）内服治療で良好な成績を収めている。当院では、ウイルス肝炎治療の均霑化を目指し、肝疾患地域連携診療ネットワークを構築し広報活動も行い、また、地域医療連携室を中心に肝炎相談員を養成し、肝炎相談を行ってきた。この取り組みにより、かかりつけ医からの紹介患者が年々増加し、それが最新治療に結びついていることが証明され、当初の目的である、肝炎治療の均霑化が達成されつつある。

A. 研究背景・目的

平成20年から、ウイルス肝炎治療の均霑化を目指した厚生労働省肝炎総合対策「肝炎治療7か年計画」が実施されている。当院は平成22年から、肝疾患地域連携診療ネットワークを構築し、肝炎パスを使用し病診連携を推進してきた。また、地域医師会講演会、市民講座、メディアを通じた積極的な広報活動も行っている。さらに地域医療連携室を中心に肝炎相談員を養成し、相談を行ってきた。近年、C型肝炎治療は急速な進歩を遂げ、インターフェロンあるいは直接作用型抗ウイルス薬（DAA）内服治療で良好な成績を収めている。当院でのC型肝炎最新治療における地域連携の現状を評価することを目的とした。

B. 研究方法

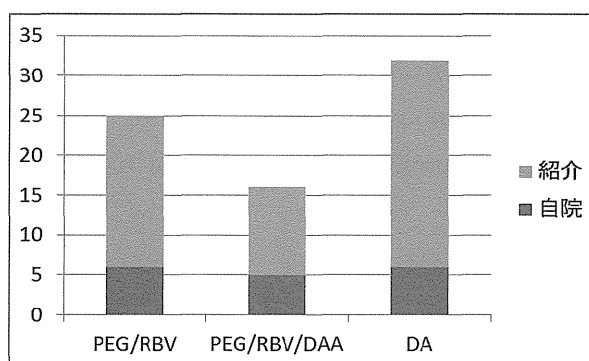
C型肝炎治療として、

- ① Peg-IFN+RBV 2010-15 1b 5例、2a/b 20例
- ② Peg-IFN+RBV+TLV 2012-13 7例
- ③ Peg-IFN+RBV+SMV 2013-15 9例
- ④ 経口DAA 2剤 ダグラタスビル+アスナプレビル 2014-15 32例

上記治療患者における病診連携を介した紹介率、紹介患者の実態を解析した。

C. 研究結果

Peg-IFN+RBVは5年間の治療25人中19人76.0%が連携を介した紹介患者であった。Peg-IFN+RBV+DAAは4年間で16人治療し、11人68.8%が紹介であり、DAA 2剤（DA）治療では2014-15年1年間に32人治療し、そのうち26人81.3%が連携からの紹介であった。



各治療別の平均年齢はPeg-IFN+RBV 48.3歳、Peg-IFN+RBV+DAA 55.9歳であるのに対してDAA 2剤では68.8歳と高齢であった。年齢構成も70歳以上が60%以上を占めていた。治療成績は非常に良好であった。

D. 考察

肝疾患地域連携を開始して5年、治療の進歩がすばやくかかりつけ医にも理解され、紹介患者が増加している。さらにDAA経口2剤の登場は、明らかに今まで紹介のなかった高齢患者を掘り起こし、それが最新治療に結びついている。

E. 結論

かかりつけ医との肝炎パスを介した連携や地域医師会講演会がかかりつけ医からの紹介を増やし、市民講座、メディアを通じた積極的な広報活動や地域医療連携室を中心とした患者相談などが患者の意識を高め、C型肝炎最新治療の均霑化に貢献している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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.

3) 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 2015; 56: 625-27.

2. 学会発表

1) 吉澤 要, 森田 進, 藤森一也, 滋野 俊, 手島優子, 上原静枝, 遠山千絵美, 牛山祐子, 田中清美. 肝疾患診療における地域中核病院の役割とクリニカルパスを用いた病診連携. 第65回日本病院学会. 軽井沢 2015.6.19

2) 吉澤 要, 森田 進, 大野和幸, 福澤慎哉, 藤森一也, 滋野 俊, 手島優子, 上原静江, 遠山千絵美, 牛山祐子, 田中清美. C型肝炎最新治療における地域連携. 第69回国立病院総合医学会. 札幌 2015.10.2

G. 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（肝炎等克服政策研究事業）

分担研究報告書

非侵襲的検査による肝繊維化、脂肪沈着率の検討

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨 【目的】慢性肝疾患症例を対象とし、肝組織内脂肪沈着度と各種検査との関連について検討を行った。【対象・方法】2014年1月～12月の期間、当院にて肝脾VTTQ、FSによる肝硬度及びCAPを計測した223名（男99名、女124名）、B型関連慢性肝疾患34例（15%）、C型慢性肝疾患80例（36%）、NAFLD44例（21%）、AIH+PBC34例（15%）その他28例（13%）を対象とし、CAP測定値と各種検査所見を比較検討した。【結果】223例中肝組織検査が行われた97例でCAPと肝への脂肪沈着度を検討するとSteatosis 0（10%未満）が214 dB/m、Steatosis 1（10-33%）が252 dB/m、Steatosis 2（34-66%）が287 dB/m、Steatosis 3（67%以上）が295とSteatosis 0と比較し有意にSteatosis 2, Steatosis 3のCAP値が高値であった。さらに、CAP中央値である239 dB/mに寄与する因子についてロジスティック回帰分析にて多変量解析を行ったところ、BMI（23kg/m²以上：odds ratio 2.61, P=0.011）、LDLコレステロール（106mg/dl以上：odds ratio 2.11, P=0.049）、脾臓Vs（2.5m/s以上：odds ratio 2.31, P=0.025）が有意な因子であった。【結語】CAPは、肝組織内脂肪沈着量の増加に伴い有意な上昇がみられた。また、CAP上昇に寄与する因子としてBMI、LDL-C、脾臓Vsが上げられ、これらは、肝組織の脂肪下の危険因子と考えられた。

共同研究者

田浦 直太 長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

近年、ウイルス性慢性肝疾患症例の高齢化にともない、心疾患など他疾患を併存して有する症例が増加している。そのため、慢性肝疾患の診断、肝内の脂肪沈着の評価に必要な経皮下肝生検、腹腔鏡検査など侵襲的な検査が困難な症例が散見され、非侵襲的な検査の重要性が増している。そのため、Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ)、ファイブロスキャン (FS) による肝線維化の進展度評価が非侵襲的に、行えるような検査機器が出現している。また、2010年 Sassoら

がファイブロスキャンによる非侵襲的な肝組織内脂肪沈着度測定を報告した。以後、CAP (Controlled Attenuation Parameter) がFSでの測定が可能となり、非侵襲的な肝組織内脂肪沈着の測定に注目が集まっている。本研究では、2014年1月より当院においてCAPを測定した慢性肝疾患症例を対象とし、肝組織内脂肪沈着度と各種検査との関連について検討を行った。

B. 研究方法

2014年1月～12月の期間、当院にて肝脾VTTQ、FSによる肝硬度及びCAPを計測した223名（男99名、女124名）、B型関連慢性肝疾患34例（15%）、C型慢性肝疾患80例

(36%)、NAFLD 44例 (21%)、AIH+PBC 34例 (15%) その他28例 (13%) を対象とし、CAP測定値と各種検査所見を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (1964年、以降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル) の精神に基づいて実施する。

C. 研究結果

① FSと他の非侵襲的検査との相関

肝繊維化の非侵襲的検査による指標とされているFS、VTTQ、Fib-4 index、APRI indexとの相関について検討を行った。FSとVTTQ、Fib-4 index、APRI indexについてスピアマンの順位相関係数を、求めたところ、各々 $R_s=0.622$ ($P<0.001$)、 $R_s=0.511$ ($P<0.001$)、 $R_s=0.540$ ($P<0.001$) と良好な相関がみられた。

② Elastography検査と肝繊維化の検討

対象の223例の中、肝組織検査が行われた97例にて、肝繊維化とFS、VTTQの値を検討した。FSでは、stage別に0が4kPa、1が6kPa、2が10kPa、3が11kPa、4が18kPaと肝繊維化の進展に伴いFS値の有意な上昇がみられた。また、VTTQでも stage 0が1.03m/s、1が1.38m/s、2が1.62m/s、3が2.28m/s、4が2.75m/sと肝繊維化の進展に伴いVS値の有意な上昇がみられた。

③ CAP値と肝組織脂肪沈着率

対象の223例中、肝組織検査が行われた97例にて肝組織脂肪沈着率をS0が10%未満、Steatosis 1が10-33%、Steatosis 2が34-66%、Steatosis 3が67%以上と分類しCAP値との関連を検討した。各ステージのCAP値は、Steatosis 0が214dB/m、Steatosis 1が252

dB/m、Steatosis 2が287 dB/m、Steatosis 3が295 dB/mと有意に脂肪沈着率の上昇に伴いCAP値の上昇がみられた。

④ CAP値上昇に寄与する因子についての検討

CAP中央値である239 dB/mに寄与する因子について性別、年齢、BMI、血小板数、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、アルブミン値、ビリルビン値、AST、ALT、 γ -GTP、AFP、VTTQによる肝Vs値と脾Vs値、FS値を検討項目とし、ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行ったところ、BMI (23 kg/m²以上: odds ratio 2.61, $P=0.011$)、LDLコレステロール (106mg/dl以上: odds ratio 2.11, $P=0.049$)、脾臓Vs (2.5m/s以上: odds ratio 2.31, $P=0.025$) が有意な因子であった。

D. 考察

1. 肝繊維化進展に伴いFS値、Vs値ともに有意な上昇がみられた。
2. 肝脂肪沈着率の上昇に伴いCAP値の有意な上昇がみられた。
3. CAP上昇に寄与する因子としてBMI、LDL-C、脾臓Vsが上げられ、これらは、肝組織の脂肪下の危険因子と考えられた。

E. 結論

Elastography 検査による肝組織繊維化進展予測は有用であった。また、脂肪沈着率についてもCAP値の測定が有用であり、非侵襲的検査による肝組織の進展、肝脂肪沈着率の予測が可能であると考えられた。

F. 研究発表

なし。

G. 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（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Regulator of G-protein signaling 5は肝細胞癌の門脈侵襲を促進する

研究分担者 矢野 博久 久留米大学医学部 病理学 教授

研究要旨 【目的】肝細胞癌（HCC）において門脈侵襲は予後を規定する重要な因子とされている。今回我々は、laser microdissection（LMD）法を用いてHCC非癌部、癌部、門脈侵襲部から選択的に細胞を採取し、cDNA microarrayによる網羅的な解析を行い、肝細胞癌において門脈侵襲と関連する分子の同定を試みた。【方法】3例のHCC凍結標本を対象に、LMDを用いて非癌部、癌部、門脈侵襲部から細胞を採取しRNAを抽出した。cDNA microarrayにより網羅的解析を行い、複数の症例で共通して発現の増減の見られたmoleculeを同定し、32例のHCCの癌部と非癌部の凍結組織を用いてquantitative RT-PCR（qRT-PCR）を、60例のホルマリン固定後パラフィン包埋組織を用いて免疫染色を施行し、臨床病理学的因子との関連を検討した。【成績】cDNA microarrayによる解析の結果、癌部より門脈侵襲部で発現の高い分子としてITGB3, SPP1, RGS5を、発現が低い分子としてMT1G, MT1Hを同定した。これらの分子のqRT-PCR解析では、RGS5は非癌部より癌部での発現が有意に増加しており、MT1G, MT1Hは非癌部より癌部での発現が有意に低下していたが、門脈侵襲を含む臨床病理学的因子との関連性は認めなかった。HCC組織におけるRGS5の発現を免疫染色で検討した結果、RGS5は60例中38例（63.3%）で癌部において高発現がみられ、門脈侵襲、肉眼型（単純結節周囲増殖型や多結節癒合型）と有意な関連性を認めた。【結語】RGS5は非癌部より癌部に多く発現しており、癌部での高発現は門脈侵襲と深く関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）において門脈侵襲は進行癌では高頻度に認められ、予後を規定する重要な因子とされている。門脈侵襲の分子機構の解明は、分子標的治療に繋がり、患者の予後改善に寄与すると思われるが、未だ不明の点が多い。今回我々は、laser microdissection（LMD）法を用いてHCC非癌部、癌部、門脈侵襲部から選択的に細胞を採取し、cDNA microarrayによる網羅的な解析を行い、肝細胞癌において門脈侵襲と関連する分子の同定を試みた。

B. 研究方法

3例の肝細胞癌凍結標本を対象に、LMDを用いて非癌部、癌部、門脈侵襲部から細胞を採取しRNAを抽出した。cDNA microarrayにより網羅的解析を行い、複数の症例で共通して癌部に比べ門脈侵襲部で発現が高いあるいは低い分子の同定を試みた。更に同定した分子に関して、32例の肝細胞癌の癌部と非癌部の凍結組織を用いてquantitative RT-PCR（qRT-PCR）を行い、各分子の発現を比較検討し、発現と臨床病理学的因子との関連性を検討した。また、60例のホルマリン

固定後パラフィン包埋組織を用いて、いくつかの分子に関しては免疫染色を施行し、癌部、非癌部、門脈侵襲部の発現を検討し、更に、臨床病理学的因子との関連性も検討した。

C. 研究結果

cDNA microarrayによる解析の結果、癌部より門脈侵襲部で発現の高いmoleculeとしてintegrin beta 3 (ITGB3), secreted phosphoprotein 1 (SPP1), regulator of G-protein signaling 5 (RGS5)を、発現が低いmoleculeとしてmetallothionein 1G (MT1G), metallothionein 1H (MT1H)を同定した。これらの分子についてqRT-PCRを施行した。RGS5は非癌部より癌部での発現が有意に増加していた。MT1G, MT1Hは非癌部より癌部での発現が有意に低下していた。ITGB3, SPP1の発現に有意差は認めなかった。これら5つのmoleculeいずれにおいても門脈侵襲を含むその他の臨床病理学的因子と癌部におけるRNAレベルでの発現に相関は見られなかった。

更にRGS5について免疫染色を施行した結果、60例中38例(63.3%)で癌部において高発現がみられ、さらに癌部で高発現を示す症例に門脈侵襲が有意に高頻度にみられた。また肉眼型では単純結節型より単純結節周囲増殖型や多結節癒合型を呈する頻度が有意に高かった。また、発現が高い症例で肝内転移が多い傾向を認めた。腫瘍径、被膜形成、被膜浸潤、分化度と癌部におけるRGS5の発現に相関は認めなかった。多変量解析では、RGS5の発現は、PVIの独立した予後因子ではなかったが、肉眼形態については、独立した因子であった。RGS5は、他の因子とは独立して肉眼形態と関連しており、それは、RGS5が肉眼形態の決定に重要な役割を果たしており、それが、PVIに寄与していると考えられる。

D. 考察

RGS5は、RGSタンパク質familyのメンバーの一つで、RGSタンパク質は、ヘテロ三合体G-タンパク質に α サブユニットのGTPaseを活性化するタンパク質として作用し、G-タンパク質のシグナル伝達を負に制御する。RGS5は、心臓、肺、骨格筋、小腸に豊富に発現していると報告されており、血管においては、周皮細胞や血管平滑筋細胞に発現していると報告されている。腫瘍におけるRGS5の発現は、血管内皮細胞とする報告が過去にいくつか報告されており、肝臓での研究では、Chenらは、ISHで、RGS5は非腫瘍性の肝組織の類洞内皮細胞にはRGS5は発現しておらず、mRNAは、HCC組織の類洞内皮細胞にみられたと報告している。しかしながら、我々の検討のように、癌細胞の細胞質に発現を認めたという報告も見られる。Wangらは、胃癌におけるRGS5の免疫染色を施行し、RGS5は癌細胞の細胞質に発現がみられたと報告している。また、Huangらは、非小細胞性肺癌における免疫染色で、癌細胞の細胞質または細胞膜にRGS5の発現がみられたと報告している。肝癌の細胞株でRGS5の発現報告もあり、我々も同様の結果を得ている。以上、LMDにより選択的に採取された組織を用いたcDNA microarrayによる網羅的な解析を行い門脈侵襲と関連すると分子としてRGS5を同定し、今後更にその機能などについて解析を行う予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. 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巻10号
Page543-545 (2015.10)

2) Umeno Y, Ogasawara S, Akiba J, Hattori S, Kusano H, Nakashima O, Koga H, Torimura T, Yamakawa R, Yano H. Regulator of G-protein signaling 5 enhances portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* (in press), 2016.

2. 学会発表

1) 梅野有美,小笠原幸子,秋葉純,草野弘宣,中島収,古賀浩徳,鳥村拓司,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.第41回日本肝臓学会西部会.名古屋 2015年12月3, 4日.

2) Umeno U, Ogasawara S, Akiba J, Kusano H, Nakashima O, Koga H, Torimura T, Yano H. Regulator of G-protein signaling 5 enhances portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, USA, November 13-17, 2015.

F. 知的財産権の出願・登録状況

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
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.			2016
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.			2016
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.	138(6)	1462-1471	2016
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.	11(1)	e0146048	2016
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.	31(1)	180-189	2016

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.	8(1)	777	2015
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.	86(6)	406-412	2015
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.	45(12)	1195-1202	2015
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.	10(11)	e0136908	2015

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.	50(8)	894-902	2015
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.	54(7)	771-775	2015
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.	18(7)	502-511	2015
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.	10(6)	e0129053	2015
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-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Lancet Infect Dis.	15(6)	645-653	2015

Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsuhashi 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.	134(3)	279-289	2015
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.			2016
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.	11(1)	85-88	2016
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.	21(11)	3291-3299	2015
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.	35(3)	1095-1102	2015

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
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
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
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.	63(1)	83-94		2016
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 Gastroenterol Hepatol.	J 29(7)	345-346		2015
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.	50(7)	785-794		2015

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.	22(3)	254-262	2015
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.	53(1)	95-102	2015
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.	87(4)	589-600	2015
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.	16(9)	505-512	2015
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
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.	54(17)	2173-2177	2015
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
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

Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miura 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.	Hepatol Res	45(9)	969-975	2015
Miyaaki H, Nakamura Y, Ichikawa T, Taura N, Miura 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
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
Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura 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
中尾一彦	トロボラスト肝障害と発癌	日本臨牀	73(増1)	139-141	2015
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
徳満純一、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
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	2015
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
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

