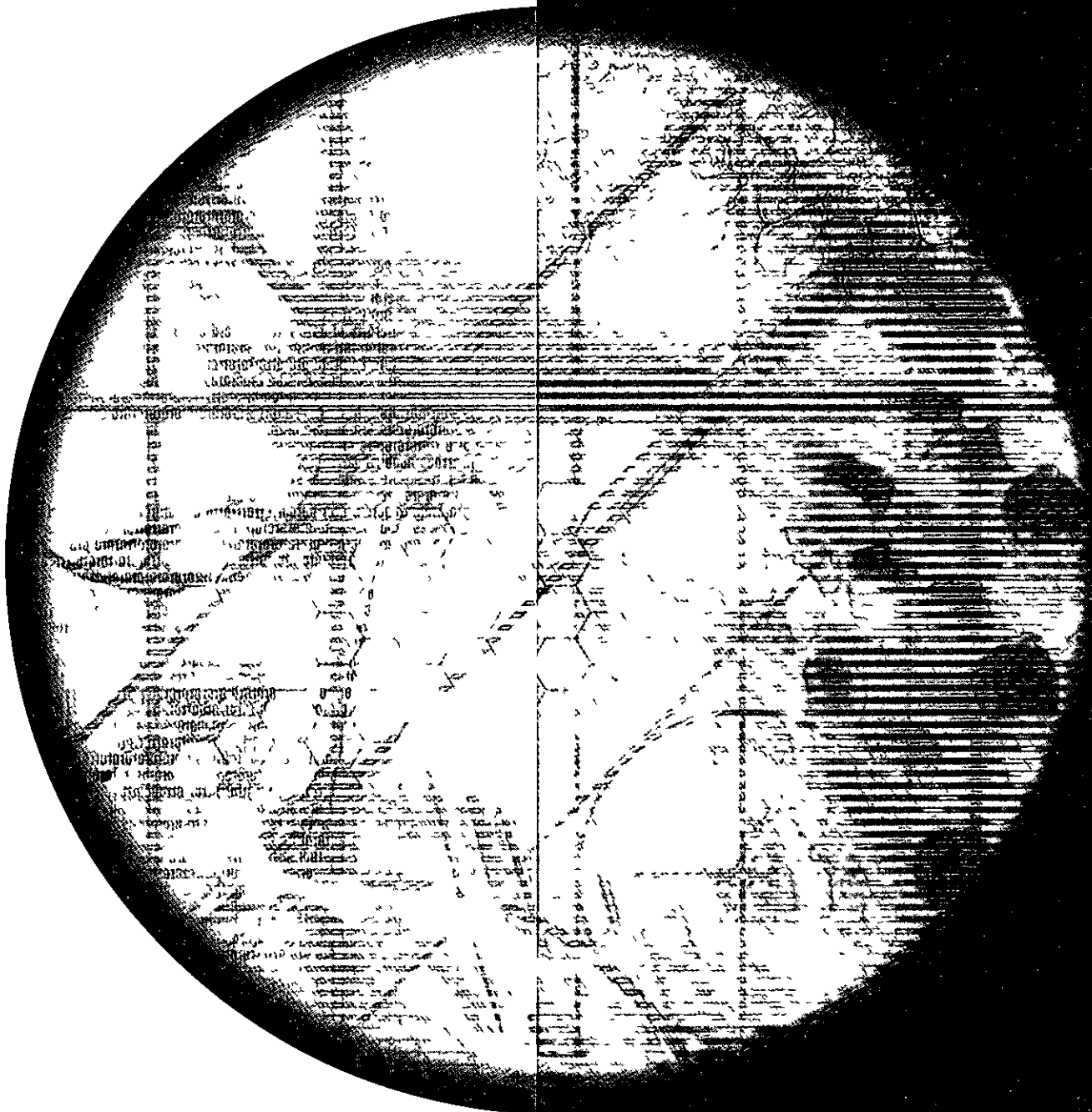


厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV感染症に合併する 肝疾患に関する研究

平成15年度

総括・分担研究報告書



主任研究者 **小池和彦**

東京大学 感染症内科 助教授

平成16(2004)年3月

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦

平成16（2004）年4月

まえがき

1995年の多剤併用抗レトロウイルス療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy)の登場以降、HIV感染者の予後は著しく改善してきている。これによって、HIV感染者の死因も従来に比べて大きく変化してきている。たとえば、米国のCHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) databaseによると、1997年8月から2000年12月までに135人のHIV(+)患者が死亡したが、AIDS関連死(たとえば非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症による死亡)は約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数であった。そして、非AIDS関連死の90%が肝疾患関連であり、多くは慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症による死と報告されている。我が国においても全く同様な傾向が見られ、肝疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加し、HIV感染者の死因の約半数を占めるようになってきている。したがって、HIV感染者に合併した慢性HCV感染症をいかに治療するかは、最大の懸案事項であり、治療法を確立することが急務といえる。また、HIV感染者に合併したB型肝炎もHAARTの遂行上大きな問題となっている。

本研究班は以上のような事実を踏まえて、HIV・HCV重複感染症に対する有効な治療法を開発して、その予後を改善することを目的として平成15年度より発足したものである。平成14年度までは、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「日和見感染症の治療に関する研究」班の分担研究者として、HIV感染者に合併する慢性HCV感染症の治療法の開発を目指してきた。しかしながら、HIV・HCV重複感染症の現実是非常に厳しいものであり、これに対する対策を一刻も早くたてる必要がある。

今年度は3年計画の初年度であったが、多くの成果が得られた。本研究に貢献いただいた班員ならびに研究協力者の方々、アンケート調査に御協力いただいたエイズ拠点病院の方々、また外からこの研究を支えて下さった多くの方々に心から篤く御礼申し上げます。

平成16年3月

主任研究者 小池 和彦
東京大学医学部感染症内科

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班
平成15年度 班の構成

小池 和彦	東京大学医学部 感染症内科 助教授
高松 純樹	名古屋大学医学部 輸血部 教授
菅原 寧彦	東京大学医学部 人工臓器・移植外科 助教授
四柳 宏	聖マリアンナ医大 消化器肝臓内科 講師
森屋 恭爾	東京大学医学部 感染制御部 講師
西田 恭治	東京医科大学病院 臨床検査医学 助手
菊池 嘉	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター 医長
茶山 一彰	広島大学医歯薬学総合研究科 先進医療開発科学 教授
髭 修平	北海道大学医学部 第三内科 講師
正木 尚彦	国立国際医療センター 第二消化器科 医長
加藤 道夫	国立病院大阪医療センター 消化器科 医長
酒井 浩徳	国立病院九州医療センター 消化器科 医長

目 次

I. 総括研究報告

HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究-----	1
小池和彦	

II. 分担研究報告

1. HIV・HCV重複感染症に関するアンケート調査結果-----	14
小池 和彦	

2. Occult HBV infectionに関する研究-----	17
高松 純樹 ほか	

3. C型肝炎肝硬変に対する生体部分肝移植-----	20
菅原 寧彦 ほか	

4. C型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法に関する研究-----	42
四柳 宏	

5. HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対するインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究-----	46
西田 恭治 ほか	

6. HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究-----	61
菊池 嘉	

7. 肝疾患診療医とHIV感染症診療医の連携強化-----	71
小池 和彦、茶山 一彰、髭 修平、正木 尚彦、加藤 道夫、酒井 浩徳	

III. 研究成果に関連した刊行物（総説）-----	75
----------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

総括研究報告書

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

主任研究者 小池 和彦 東京大学感染症内科 助教授

研究要旨

HIV感染者の死因は従来に比べて大きく変化してきている。AIDS関連死（たとえば非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症による死亡）は約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数となっている。そして、非AIDS関連死の90%が肝疾患関連であり、多くは慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症による死である。したがって、HIV感染者に合併した慢性HCV感染症をいかに治療するかが最大の懸案事項であり、その治療法を確立することが急務といえる。

本研究班ではHIV感染者に合併する慢性HCV感染症の治療法を検討し、症例の予後を改善することを目的とする。我が国におけるHIV・HCV重複感染症の現状把握、HIV感染症におけるB型肝炎ウイルス感染の現況の検討、ペグインターフェロンを中心とする抗HCV薬投与法の検討、HIV・HCV重複感染症例における末期肝疾患に対する生体肝移植の推進、HIV感染症診療医と肝疾患診療医の連携強化、等の研究を通じて徐々にではあるが成果が挙がってきており、将来に向けてHIV・HCV重複感染症例の予後の改善が期待される。

分担研究者（所属施設名・職名）

高松 純樹（名古屋大学医学部・教授）
菅原寧彦（東京大学医学部・助教授）
四柳 宏（聖マリアンナ医大・講師）
森屋恭爾（東京大学医学部・講師）
西田恭治（東京医科大学病院・助手）
菊池 嘉（国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター・医長）
茶山一彰（広島大学医歯薬学総合研究科・教授）
髭 修平（北海道大学医学部・講師）
正木尚彦（国立国際医療センター・医長）
加藤道夫（国立病院大阪医療センター・医長）
酒井浩徳（国立病院九州医療センター・医長）

A. 研究目的

1995年の多剤併用抗レトロウイルス療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) の登場以降、HIV感染者の予後は著しく改善してきている。このことによって、HIV感染者の死因も従来に比べて大きく変化してきている。たとえば、米国の CHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) database によると、1997年8月から2000年12月までに135人のHIV(+)患者が死亡したが、AIDS関連死（たとえば非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症による死亡）は約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数であった。そして、非AIDS関連死の90%が肝疾患関連であり、多くは慢性

C型肝炎ウイルス（HCV）感染症による死と報告されている。我が国においても全く同様な傾向が見られ、肝疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加し、HIV感染者の死因の約半数を占めるようになってきている。したがって、HIV感染者に合併した慢性HCV感染症をいかに治療するかは、最大の懸案事項であり、治療法を確立することが急務といえる。また、HIV感染者に合併したB型肝炎もHAARTの遂行上大きな問題となっている。私達は、これまで厚生科学研究費補助金エイズ対策事業「日和見感染症の治療に関する研究」班の分担研究者として、HIV感染者に合併する慢性HCV感染症の治療法の開発を目指してきた。これを更に発展させ、治療法の改良を図ることを目的とする。

B. 方法

1) 我が国におけるHIV感染症に合併するウイルス肝炎の実態を把握するためのデータベースを作成する。このためにアンケート調査を行ない、更に詳細な調査を行なう。

2) HIV感染症に合併するC型肝炎に対する（ペグ）インターフェロン・リバビリン併用療法を中心とした抗ウイルス療法をデザインし実施する。

3) HIV感染症に合併するB型肝炎に対する予防・管理・治療法を検討する。

4) HIV・HCV重複感染症に対する生体肝移植を念頭において、肝移植ドナー選択のための評価法の開発、より安全なドナー肝手術法の開発を図る。

5) HIV感染症患者の多数存在する全国

の施設におけるHIV感染症診療医と肝臓病専門医との連携強化を強化し、HIV感染症に合併する肝疾患の診療の向上を図る。

C. 結果

1) HIV感染症に合併するウイルス肝炎の実態を把握するため、全国拠点病院に対してHIV・HCV重複感染症に関するアンケート調査を行なった。366施設中174施設（47.5%）から回答があった。回収率はやや低目であるが、HIV感染症例の多い施設からは、ほぼ回答を得られたと思われる。

HIV感染例が1例以上の病院は126施設（回答施設中の72.4%）であった。HIV感染例が20～50例の病院は36施設（回答施設中の20.7%）であった。HIV感染例が50例以上の病院は18施設（回答施設中の10.3%）であった。これに対して、HIV・HCV重複感染例が1例以上の病院は5施設（回答施設中の43.1%）であった。HIV・HCV重複感染例が10例以上の病院は18施設（回答施設中の10.3%）であった。このように、HIV・HCV重複感染例は特定の施設に集中していることが明らかとなった。

「HIV感染例が50例以上の病院」と「HIV・HCV重複感染例が10例以上の病院」のそれぞれ18施設のうち13施設は一致していた。「HIV・HCV重複感染例が10例以上の病院」でありながら「HIV感染例が50例以上の病院」では無い5つの施設においては、HIV感染例のほとんどが血液製剤による感染であるという特徴を持っていた。

血液製剤による HIV 感染例では 96.9%と、そのほとんどが HCV にも感染していた。MSM (men who have sex with men) での HCV 感染率は 4.2%であり、日本全体での HCV 陽性率 (1.4%程度) に比して高率であった。「others」(異性間感染例が大部分と推定される) での HCV 陽性率は 2.0%と日本全体での HCV 陽性率に近似した数字を示していた。

2) HIV 感染症に合併する慢性 C 型肝炎に対して、インターフェロン・リバビリン併用療法およびペグインターフェロン・リバビリン併用療法を実施している。

国立国際医療センターACC を中心とした検討においては、投与終了後 6 か月を経過した症例の数がまだ揃っておらず、長期成績については解析が不十分であるが、中間評価では HCV 単独感染症の場合に比して治療効果はやや低い傾向がある。更に、これまで行なわれてきた HIV・HCV 重複感染例に対するインターフェロン単独療法、インターフェロン・リバビリン併用療法に比しても治療効果が低い可能性がある。

一方、東京医大を中心とした血友病患者に対する検討では、HIV 感染症の有無による影響は少なく、一定の効果が得られている。

ただし、これらの検討の評価においては、症例の背景が非常に異なっている点に注意を払う必要がある。HCV 量が少なく比較的治療効果のあがりやすい症例は、早期の検討 (インターフェロン単独あるいは、インターフェロン・リバビリン併用療法) を既に受けてきている。今回ペグイン

ターフェロン・リバビリン併用療法を行なった症例には、高 HCV 量で難治例の多いことが、効果が上がらない大きな理由と考えられる。

また、リバビリン併用治療では、インターフェロン単独療法に比して副作用が強く、治療からの脱落例が多かった点にも留意する必要がある。今後の投与プロトコールの更なる検討が必要と考えられる。

3) HIV 感染症に合併する B 型肝炎に対して、HB ワクチン投与等の予防法を検討中である。また、性感染症としての急性 B 型肝炎に関して、最近の我が国における HBV genotype の趨勢についても検討中である。

また、HBs 抗原陰性の血友病患者における、いわゆる occult HBV infection の頻度とその臨床的意義についても検討した。HBs 抗原陰性の血友病患者 43 例中、HBV DNA は 22 例 (51.2%) で検出された。occult HBV infection の有無において年齢・血友病のタイプおよび重症度・HBs 抗体の有無・HBc 抗体の有無・HIV 重感染の有無・HCV 重感染の有無との関連を検討したが、特に差は認められなかった。occult HBV infection は通常の状態では患者の肝機能に影響を及ぼさないと考えられたが、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

4) HIV・HCV 重複感染症に対する生体肝移植ドナー選択・適応決定のための評価法の開発、より安全なドナー肝手術法の開発を図っている。H15 年度は HIV・HCV

重複感染症の2例が移植を検討されたが、うち1例で肝移植が施行された。これまでに東京大学附属病院で行なわれた HIV・HCV 重複感染症への肝移植例は4例に達した。1例で不幸な転帰をとっているが、残りの3例は現在のところ良好な経過をとっている。

5) HIV 感染症患者の多数存在する全国の施設における肝臓病専門医と HIV 感染症診療医との連携強化を図るため、新たに5名の肝臓診療医に班員として加わっていただき、診療および班としての対策に加わっていただいた。

D. 考察

HIV 感染者は全国拠点病院のうち首都圏、大都市の一部病院に集中する傾向が顕著である。HIV・HCV 重複感染症についても同様であり、これらの病院における HIV 感染症診療医と肝臓疾患診療医との連携を強めて行くことが重要と思われる。この目的のため、全国の HIV 感染例受診の多い5施設から肝臓疾患診療医に当班に班員として加わっていただき、HIV・HCV 重複感染症の診療体制の強化を図った。

HIV 感染症に合併するC型肝炎に対する(ペグ)インターフェロン・リバビリン併用療法については、継続して治療を行なっているが、その治療成績の中間評価は概して良好とはいえない。その原因は明らかではないが、やはり通常の慢性C型肝炎患者に比してHCV量が0.5-1.0オーダー高いことが原因のひとつと考えられる。より長期間の投与等の工夫が必要と思われる。

また、副作用は通常と同等かそれ以上に強いと考えられた。

HIV・HCV 重複感染症に合併する末期肝硬変・肝がん症例に対する生体肝移植の適応を、症例ごとに評価を行なって実施してきている。H15年度は2例について検討が行なわれ、うち1例で実際に移植が施行された。残りの1例は肝予備能に比較的余裕があることもあり、当面移植は延期された。やはり、生体肝移植においてはドナー選択が最大の問題となっている。

達成度について：初設定した3本の目的に加え、肝臓病専門医と HIV 感染症診療医との連携強化という目的を年度途中から追加した。班研究の1年目として、ほぼ各項目について、目標通りに検討・診療・組織編成が実行されてきており、今後の成果が期待できると考える。

研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：肝疾患を合併する HIV 感染者の診療において、社会的な意義は大きいと考えられる。特に、末期肝疾患例に対する肝移植は、最近特に切実な問題となっており、その意義は大きいと考えられる。

今後の展望について：抗 HCV 療法に関しては、より効果的な方法の模索が必要かと思われる。生体肝移植に関しては、末期肝疾患例について、具体的な適応基準の設定を行なう必要がある。

E. 結論

HIV 感染症に合併する肝疾患について、特にC型肝炎に重点をおいて診療体制の組織強化、抗ウイルス療法の実行、生体肝移植治療実施の推進、等を行なった。これ

らの方策を改良しつつ、更におし進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126:840-848, 2004.
- 2) Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Kimura S, Koike K. Serum Lipid Profile of Patients with Genotype 1b Hepatitis C Viral Infection in Japan. *Hepatol Res* 25: 369-374, 2003.
- 3) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology* 38:820-828, 2003.
- 4) Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y. PA28g-dependent nuclear retention and degradation of HCV core protein. *J Virol* 77:10237-10249, 2003.
- 5) Kitazawa T, Ota Y, Suzuki M, Morisawa Y, Shintani Y, Koike K, Kimura S. Acute hepatitis E with elevated creatine phosphokinase. *Intern Med* 42:899-902, 2003.
- 6) Ohno N, Ota Y, Hatakeyama S, Yanagimoto S, Morisawa Y, Tsukada K, Koike K, Kimura S. A patient with E. coli-induced pyelonephritis and sepsis who transiently exhibited symptoms associated with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 42:1144-1148, 2003.
- 7) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation Status of Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS-1) Gene in Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol* 2004 in press.
- 8) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126:840-848, 2004.
- 9) 小池和彦: ウイルス肝炎の新しい治療 *東京都医師会雑誌* 56:831-837, 2003.
- 10) 小池和彦: 非A非B型肝炎の実態 *日本医師会雑誌* 130:781-786, 2003.
- 11) 森屋恭爾、小池和彦: HCVと酸化ス

- トレス 肝胆膵 47:497-501, 2003.
- 12) 小池和彦: RNAi はC型肝炎治療の切り札になりえるのか? Hepatoday 4:8-9, 2003.
- 13) 小池和彦: C型肝炎の遺伝子解析 肝胆膵疾患の最新医療 p74-77、先端医療シリーズ 先端医療技術研究所 2003
- 14) 藤永秀剛、小池和彦: B型肝炎 Annual Review p276-281, 中外医学社 2004.
- 15) Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A; Kogenate Post-Marketing Surveillance Study Group. Clinical evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. Int J Hematol. 2003 Dec; 78(5): 467-74.
- 16) Liu HF, Teng CW, Fukuda Y, Nakano I, Hayashi K, Takamatsu J, Goubau P, Toyoda H. A novel subtype of GB virus C/hepatitis G virus genotype 1 detected uniquely in patients with hemophilia in Japan. J Med Virol. 2003 Nov; 71(3): 385-90.
- 17) Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, Hayakawa T, Morita K, Nishimura D, Kato K, Urano F, Takamatsu J. Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers. Hepatol Res. 2003 Apr; 25(4): 409-414.
- 18) Cescon M, Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kaneko J, Ohkubo T. Thrombectomy of portal vein thrombosis in living donor liver transplantation. Abdom Imag. 2003;28:60-1.
- 19) Kaneko J, Sugawara Y, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Successful conservative therapy for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation. Abdom Imag 2003;28:58-9.
- 20) Koyama K, Fukunishi I, Kudo M, Sugawara Y, Makuuchi M. Psychiatric symptoms after hepatic resection. Psychosomatics 2003; 44:86-7.
- 21) Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Vein reconstruction in modified right liver graft for living donor liver transplantation. Ann Surg 2003;237: 180-5.
- 22) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Ninagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J Hepatol 2003; 38:200-7.
- 23) Makuuchi M, Sugawara Y. Living-donor liver transplantation using the left liver, with special reference to vein reconstruction. Transplantation

- 2003; 75: S23-24.
- 24) Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation *Transplantation* 2003; 75: S20-22.
- 25) Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Paradoxical psychiatric syndrome and DSM-IV psychiatric disorders in recipients after living donor transplantation. *Transplantation Proc* 2003;35:294.
- 26) Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Alexithymia characteristics before and after living donor transplantation. *Transplantation Proc* 2003;35:296.
- 27) Kitamura T, Mizuta K, Kawarasaki H, Sugawara Y, Makuuchi M. Severe hemolytic anemia related to production of cold agglutinins following living donor liver transplantation: a case report. *Transplantation Proc* 2003;35: 399-400.
- 28) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kokudo N. MELD score for selection of patients to receive a left liver graft *Transplantation* 2003;75:573-4.
- 29) Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Kokudo N. Outflow reconstruction in extended right liver graft from living donors. *Liver Transplant* 2003;9:306-309.
- 30) Fukunishi I, Sugawara Y, Makuuchi M, Surman OS. Pain in live donors. *Psychosomatics* 2003; 44:172-3.
- 31) Tang W, Miki K, Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, N Minagawa M, Yuan LW, Ohnishi S, Makuuchi M. Des-gamma-carboxy prothrombin in cancer and non-cancer liver tissue of patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2003; 22:969-75.
- 32) Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N Living donor liver transplantation in adults -Tokyo University experience *JHBPS* 2003;10:1-4.
- 33) Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Left liver grafts for patients with MELD score of less than 15. *Transplantation Proc* 2003; 35: 1433-4.
- 34) Maruyama T, Mitsui H, Hanajiri K, Sugawara Y, Imamura H, Makuuchi M. Anti-HBs antibodies produced after liver transplantation: From the donor or the recipient? *Hepatology* 2003; 38:271-2.
- 35) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Saiura A, Imamura H, Kokudo N. Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation *Clin Transpl* 2003;17:345-52.
- 36) Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M,

- Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Asahara S, Ikari T. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. *Arch Surg* 2003;138:741-50.
- 37) Guo Q, Tang W, Mafune K, Yu J, Liao X, Li M, Wang X, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. An in vitro evaluation of radiation effects of different fractionated regimens by absolute cell count beads. *Oncol Rep* 2003;10:1405-10.
- 38) Hirata M, Sugawara Y, Makuuchi M. Living-donor liver transplantation at Tokyo University. *Clin Transplants* 2003;215-219.
- 39) Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataka C, Izumi A, Yamaguchi T, Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Identification of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade. *Physiol Genomics*. 2003 Nov 11; 15(3): 199-208
- 40) Saiura A, Sata M, Washida M, Sugawara Y, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Little evidence for cell fusion between recipient and Donor-Derived cells. *J Surg Res* 2003;113: 222-7.
- 41) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration. *Transplantation* 2003;76:832-7.
- 42) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Sling suspension of the liver in donor operation: a gradual tape-repositioning technique. *Transplantation* 2003;76:803-7.
- 43) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kishi Y, Hata S, Kokudo N. Positive T lymphocytotoxic cross-match in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9: 1062-6.
- 44) Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Makuuchi M. Arterial anatomy unsuitable for a right liver donation. *Liver Transpl* 2003;9: 1116-7.
- 45) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:1181-4.
- 46) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years. *Arch Surg* 2003;138: 1198-1206.
- 47) Arita J, Sugawara Y, Hashimoto T, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M, Maruo Y. Liver resection in patients with Gilbert's syndrome. *Surgery*

- 2003;134:835-7.
- 48) Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver trans-plantation -experience of 92 cases Transplantation Proc 2003;35(8):2981-2982
- 49) Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Refractory acute rejection in a living related liver trans-plantation. Hepatogastroenterol 2003;50(54):2192-3.
- 50) 菅原寧彦, 幕内雅敏, 本村昇, 高本真一. 凍結保存静脈による右肝グラフト静脈再建. 外科 2003;65:58-61.
- 51) 金子順一, 菅原寧彦, 幕内雅敏. 消化器臓器 (肝・小腸) の移植 Annual Review 消化器 2003 182-186, 2003
- 52) 高山忠利, 幕内雅敏, 国土典弘, 菅原寧彦, 今村宏, 佐野圭二. 尾状葉肝静脈再建 外科 2003;65:48-51.
- 53) 佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 今村宏, 菅原寧彦, 国土典弘. 肝移植における再建の適応. 外科 2003;65:18-23.
- 54) 前間篤, 今村宏, 佐野圭二, 菅原寧彦, 高山忠利, 幕内雅敏. うっ血肝は萎縮するか? 外科 2003;65:7-11.
- 55) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 原発性胆汁性肝硬変の治療 肝移植による治療成績 臨床消化器内科 2003;18:589-594.
- 56) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝癌に対する外科手術・移植 成人病と生活習慣病 2003;33:572-5
- 57) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝癌に対する生体肝移植 並存するB型肝炎, C型肝炎への対策 移植 2003; 38: 183-6.
- 58) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝臓移植における血管吻合の工夫 メディカルサイエンスダイジェスト 2003;29:354-7.
- 59) 国土典宏, 幕内雅敏, 菅原寧彦, 金子順一, 佐野圭二, 今村宏 右肝グラフト-technical pitfall- 今日の移植 2003; 16: 459-65.
- 60) 佐野圭二, 菅原寧彦, 金子順一, 国土典宏, 松岡勇二郎, 元井亮, 深山正久, 幕内雅敏 自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例 今日の移植 2003; 16: 671-2.
- 61) 菅原寧彦, 金子順一, 赤松延久, 岸庸二, 佐野圭二, 国土典宏, 幕内雅敏 成人生体肝移植における胆管胆管吻合 今日の移植 2003; 16: 682-3.
- 62) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝臓移植 現代医療 2003;36:91-5.
- 63) 菅原寧彦, 幕内雅敏. 生体肝移植における臨床的諸問題 消化器科 2003;37:630-3.
- 64) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S. Short-term lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. Intervirology. 2003; 46(6): 367-72.
- 65) Okuse C, Yotsuyanagi H, Okazaki T, Yasuda K, Fujioka T, Tomoe M, Hashizume K, Hayashi T, Suzuki M, Iwabuchi S, Nagai T, Iino S. Detection, using a novel method, of a high prevalence of cryoglobulinemia in persistent hepatitis C virus

- infection. *Hepatol Res*. 2003 Sep; 27(1): 18-22.
- 66) Ueda A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Hasuo K, Kimura S, Oka S. Bilateral lesions in the basal ganglia of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1; 37(7): 943, 978-9.
- 67) Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kimura S, Hiroe M, Oka S. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1; 37(7): e109-11.
- 68) Ohishi W, Chayama K. Rare quasispecies in the YMDD motif of hepatitis B virus detected by polymerase chain reaction with peptide nucleic acid clamping. *Intervirology*. 2003; 46(6): 355-61.
- 69) Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, Kamada K, Kawakami Y, Ishihara H, Kamiyasu M, Nakanishi T, Tazuma S, Chayama K. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Aug; 38(8): 894-900.
- 70) Ohnishi S, Hatanaka K, Nakanishi M, Hige S, Asaka M, Takizawa Y. Acute hepatitis with Salmonella paratyphi A and hepatitis E virus coinfection. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Oct; 37(4): 350-1.
- 71) Ohnishi S, Yoshida T, Makiyama H, Usui K, Kudo M, Kobayashi T, Hige S, Asaka M. Hyperammonemic encephalopathy in a patient with ureterosigmoidostomy and acute hepatitis: a specific case of fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci*. 2003 Apr; 48(4): 821-3.
- 72) Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Omura M, Hikiji K, Kato M. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*. 2003 May; 37(5): 1172-9.
- 73) Sugiyasu Y, Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Kawahara K, Iyoda K, Kakiuchi Y, Kaneko A, Yamamoto K, Hikiji K, Kato M. Histological improvement of chronic liver disease after spontaneous serum hepatitis C virus clearance. *J Med Virol*. 2003; 69: 41-9.
2. 口頭発表
- 1) Kohji Moriishi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Ryosuke Suzuki, Tetsuro Suzuki, Tatsuo Miyamura, Yoshiharu Matsuura: PA28y-Dependent Nuclear Retention and Degradation of HCV Core Protein, p41, 10th International Meeting on

- Hepatitis C and Related Viruses, Kyoto, 2003
- 2) Kyoji Moriya, Ai Tajima, Takeya Tsutsumi, Kousei Ito, Toshiharu Horie, Kazuhiko Koike: Hepatitis C Virus Core Protein Insults Mitochondrial Function Through Reducing the ETS Complex 1 Activity, p73, 10th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Kyoto, 2003
 - 3) Hideyuki Miyoshi, Hajime Fujie, Kyoji Moriya, Yoshizumi Shintani, Takeya Tsutsumi, Seiko Shinzawa, Kazuhiko Koike: Hepatitis C Virus Core Protein Selectively Exerts an Inhibitory Effect on Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-1 Gene Expression, p190, 10th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Kyoto, 2003
 - 4) 小池和彦 シンポジウム HIV・HCV 重複感染症の治療 第17回日本エイズ学会 2003年
 - 5) 三好秀征、藤江 肇、森屋恭爾、新谷良澄、堤武也、小池和彦、木村 哲. HCV コア蛋白の SOC-1 遺伝子発現への関与についての検討. 39 回日本肝臓学会総会 2003年
 - 6) 藤江 肇、森屋恭爾、新谷良澄、三好秀征、堤武也、小池和彦. C 型肝炎ウイルスコア遺伝子によるインスリン抵抗性の検討. 第7回日本肝臓学会大会 2003年
 - 7) 小池和彦. HCV による肝発がん機構. 62 回日本癌学会総会 2003年
 - 8) 菅原寧彦, 幕内 雅敏, 金子順一, 國土 典宏, 今村宏. ウイルス性肝炎、肝硬変に対する肝移植. 第21回日本肝移植研究会 2003
 - 9) 佐野圭二, 菅原寧彦, 幕内 雅敏. 自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例. 第6回肝移植臨床検討会 2003
 - 10) 菅原 寧彦, 幕内雅敏. HICV, HCV 重複感染症例に対する肝移植. 第17回日本エイズ学会 2003
 - 11) 四柳宏. C型慢性肝炎の病態と治療. 第17回日本エイズ学会 2003
 - 12) 長瀬良彦, 福田安伸, 松永光太郎, 高橋秀明, 片倉芳樹, 石井俊哉, 小林裕太郎, 高橋泰人, 四柳宏, 鈴木通博, 伊東文生. インターフェロン・リバビリン併用療法の効果を決定する因子の解析. 第7回日本肝臓学会大会 2003年
 - 13) 長瀬良彦, 高橋秀明, 鈴木由佳, 片倉芳樹, 奥瀬紀晃, 小林裕太郎, 高橋泰人, 林毅, 四柳宏, 鈴木通博. インターフェロン・リバビリン併用療法における治療効果規定因子及びに血中リバビリン濃度についての検討. 第7回日本肝臓学会大会 2003年
 - 14) 山中晃, 青木眞, 味澤篤, 木村哲, 岡慎一, 白阪琢磨, 高田昇, 花房秀次, 三間屋純一, 佐々木昭仁, 永泉圭子, 山元泰之, 西田恭治, 福武勝幸. HIV 陽性慢性 C 型肝炎血友病患者に対するインターフェロン α -2b とリバビリン併用療法の安全性と有効性. 第17回日本エイズ学会 2003

15) 山中晃、萩原剛、青木眞、味澤篤、岡慎一、木村哲、白阪琢磨、高田昇、花房秀次、三間屋純一、山元泰之、西田恭治、永泉圭子、佐々木昭仁、福武勝幸。

HIV/HCV 共感染血友病患者に対する PEG インターフェロン α -2b とリバビリン併用療法の間経過報告。第 17 回日本エイズ学会 2003

16) 菊池嘉 シンポジウム HIV・HCV 重複感染症の治療 第 17 回日本エイズ学会 2003

17) 正木尚彦、今村雅俊、平野直樹、三村享彦、芹澤浩子、塚田登思美、益井芳文、田代 淳、藤澤智雄、小飯塚仁彦、望月雅恵、吉永秀哉、秋山純一、村岡 亮、正田良介、大和 滋、上村直実、林 茂樹 顆粒球除去療法前処置による IFN/Ribavirin 併用療法の効果増強の試み。第 89 回日本消化器病学会総会 2003

18) 正木尚彦、今村雅俊、平野直樹、三村享彦、芹澤浩子、塚田登思美、益井芳文、田代 淳、小飯塚仁彦、藤澤智雄、吉永秀哉、秋山純一、村岡 亮、正田良、大和 滋、為我井芳郎、上村直実。C 型慢性肝炎に対する IFN- α 2b+Ribavirin 併用療法の作用機序に関する検討。第 7 回日本肝臓学会大会 2003。

19) 武元良祐、藤野達也、釈迦堂敏、山下尚毅、西秀博、福森一太、福泉公仁隆、宮原稔彦、酒井浩徳、他。リバビリン血中濃度から見た C 型慢性肝炎における IFN+リバビリン併用療法の治療効果予測 第 45 回日本消化器病学会大会 2003。

H. 知的所有権の出願・取得状況 なし

HIV・HCV 重複感染症に関するエイズ拠点病院アンケート調査結果

主任研究者 小池和彦 東京大学感染症内科 助教授

我が国における HIV・HCV 重複感染症の現状を把握するため、全国エイズ拠点病院367施設に対して平成16年1月にアンケート調査を行った。基本的には担当者のメールアドレスに向けて、ワードで作成された質問用紙（1頁のみ）を配付し、回答を要請した。質問内容は、別紙のごとく可能な限り簡便なものとした。メールが届かなかった施設に対しては、郵便あるいはファクスによる送付を併用した。回答された内容について解析を行なった。

なお、今回のアンケート中の「HCV-RNA」については、測定されたところ陽性を示したものを示すのみであり、決して全例で HCV-RNA が測定されたわけではない。この事実を鑑みて、本来ならば HCV 感染症については HCV-RNA 陽性をもって診断すべきであるが、今回の集計においては「HCV 抗体陽性」例を HCV 感染例として取り扱うこととした。

御多忙な中、アンケート調査に御協力いただいた各施設の先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

[結果] (表1)

1) 366施設中176施設(47.8%)から回答があった。回収率はやや低目であるが、HIV 感染症例の多い施設からは、ほぼ回答を得られた

と思われる。

2—1) HIV 感染例が1例以上の病院は126施設(回答施設中の72.4%)であった。

2—2) HIV 感染例が20~50例の病院は36施設(回答施設中の20.7%)であった。

2—3) HIV 感染例が50例以上の病院は18施設(回答施設中の10.3%)であった。

これに対して、

3—1) HIV・HCV 重複感染例が1例以上の病院は5施設(回答施設中の43.1%)であった。

3—2) HIV・HCV 重複感染例が10例以上の病院は18施設(回答施設中の10.3%)であった。このように、HIV・HCV 重複感染例は特定の施設に集中していることが明らかになった。

4) 「HIV 感染例が50例以上の病院」と「HIV・HCV 重複感染例が10例以上の病院」のそれぞれ18施設のうち13施設は一致していた。「HIV・HCV 重複感染例が10例以上の病院」でありながら「HIV 感染例が50例以上の病院」では無い5つの施設においては、HIV 感染例のほとんどが血液製剤による感染であるという特徴を持っていた。

5) 血液製剤による HIV 感染例では96.9%と、

そのほとんどが HCV にも感染していた。

6) MSM (men who have sex with men)での HCV 感染率は 4.2%であり、日本全体での HCV 陽性率 (1.4%程度) に比して高率であった。

7) 「others」(異性間感染例が大部分と推定される)での HCV 陽性率は 2.0%と日本全体での HCV 陽性率に近似した数字を示していた。

表 1. HIV・HCV 重複感染症に関するアンケート調査結果 (2004年1月施行)

	patients number	anti-HCV-positive	HCV-RNA-positive
血液製剤	811	786(96.9%)	667
MSM	2730	114 (4.2%)	98
drug users	20	9 (45.0%)	8
others	1316	26 (2.0%)	7
total	4877	935 (19.2%)	780