

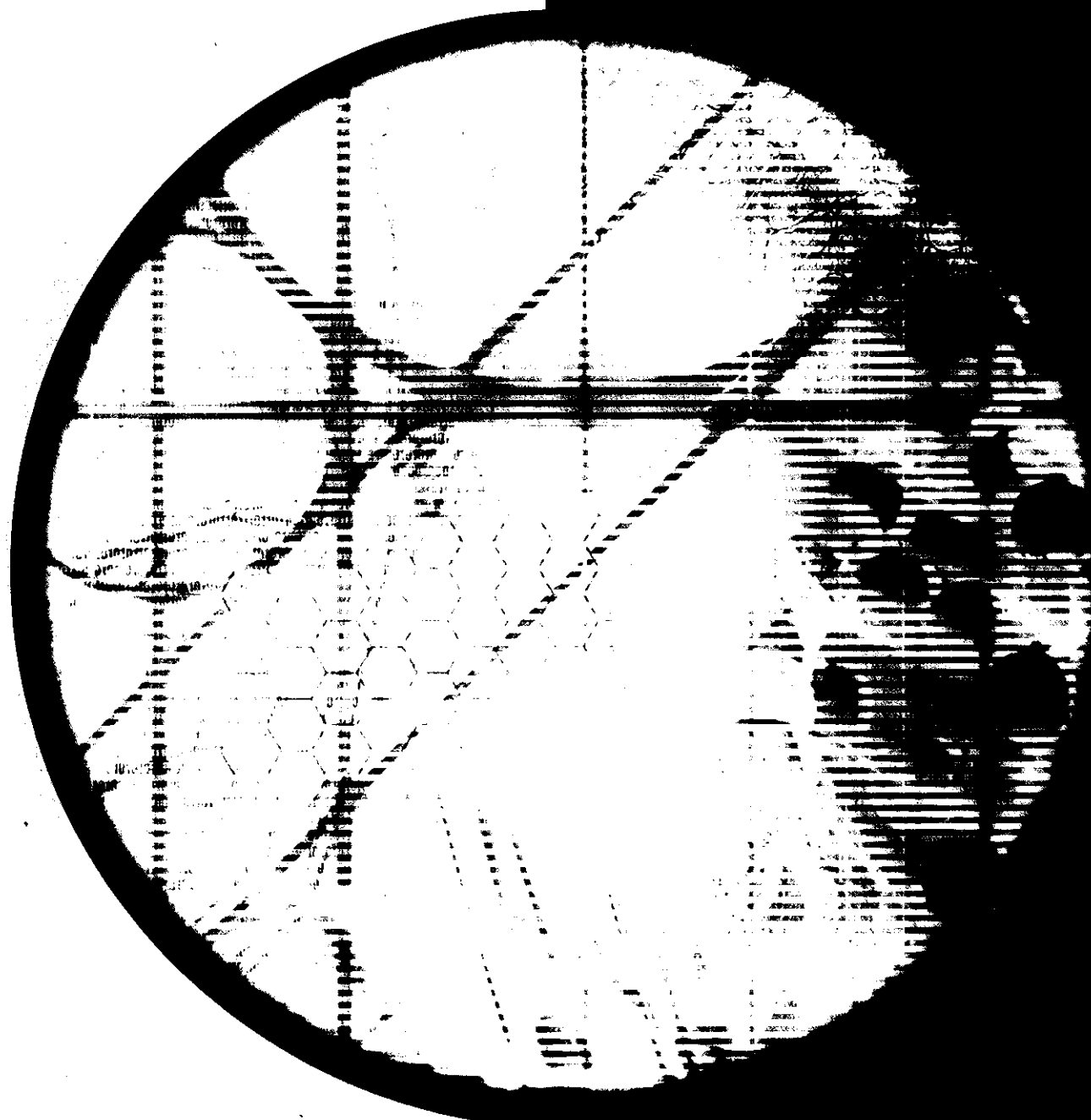
200400646A

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16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 教授

平成17(2005)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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦

平成17（2005）年4月

## まえがき

多剤併用抗レトロウイルス療法 HAARTの登場以降、HIV感染者の予後は著しく改善してきている。これに伴いHIV感染者の死因も従来に比べて大きく変化した。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)が約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数となった。残りの非AIDS関連死のうちの多くは、C型肝炎ウイルス(HCV)感染症による肝疾患関連と報告されている。我が国においても全く同様の傾向が見られ、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して行くかは、最大の懸案事項である。その治療法を確立することは急務といえる。また、HIV感染者に合併したB型肝炎もHAARTの遂行上大きな障害となっている。

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。今年度は3年計画の2年目であったが、多くの成果が得られた。特に、HIV感染症に合併する進行肝疾患に対する生体肝移植治療について、世界的に先駆けて、適応基準に近いものが得られてきたことは特筆される。C型慢性肝炎に対する抗HCV療法についても次第に成果が上がってきているが、高HCV量の例が多いHIV・HCV重複感染例においては、HCV単独感染例に比して治療効果はやや低い傾向がある。ペグ・インターフェロンを中心とした抗HCV薬投与は、量を増やすのが副作用の点から難しい以上、投与期間を延長する方向へシフトして行かざるを得ないと考えられる。

最後に、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、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る次第です。

平成17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16年度 班の構成

- |       |   |
|-------|---|
| 小池 和彦 | 東京大学医学部 感染症内科 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<br>(現 東京大学医学部 感染制御部 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. 我が国における HIV 感染症における HCV 感染症の実態：経過報告 ..... 15  
小池 和彦 ほか
2. HIV 感染者に対する生体部分肝移植 ..... 29  
菅原 寧彦 ほか
3. HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究 ..... 35  
菊池 嘉
4. HIV 感染症における A・B 型肝炎ワクチンと免疫能に関する研究 ..... 50  
西田 恭治
5. C 型慢性肝炎におけるインターフェロン・リバビリン併用療法の効果 ..... 56  
高松 純樹 ほか
6. インターフェロン/リバビリン併用療法の副作用対策としての問診票の導入 ... 59  
四柳 宏
7. モデルを用いた C 型肝炎治療法の開発 ..... 63  
森屋 恭爾
8. HIV 重複感染 C 型肝炎に対するインターフェロン治療と乳酸値の変動 ..... 65  
髭 修平
9. 血友病に合併した HIV 陽性慢性肝疾患患者における Fibro Scan の有用性 ..... 75  
正木 尚彦
10. 当院における HIV/HCV 重複感染者の現況について ..... 79  
加藤 道夫

11. HIV/HCV 重複感染に対して生体肝移植後インターフェロン治療開始に難渋した 1 症例に関する研究 .....	82
茶山 一彰	
12. 当院における HIV 重複感染 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の現況と C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療のまとめ .....	89
酒井 浩徳	
III. 研究成果に関連した刊行物（総説抜粋） .....	97
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	123
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	135

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

I. 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 教授

## 研究要旨

多剤併用抗レトロウイルス療法 HAART 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。HIV 感染患者の死亡のうち、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）感染症による死となっている。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必要である。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。HIV 感染者に合併する慢性肝炎ウイルス感染症の現状を把握し、治療法の開発を目指すことが急務といえる。今年度は、昨年度に引き続き、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、等を行なった。これら 3 つの分野において、着実な進歩が見られているが、更なる治療成績の向上のために、なお改善を図って行く必要がある。抗 HCV 療法に関しては、現時点ではより長期の治療がオプションとして考えられる。生体肝移植に関しては、その適応基準が次第に明らかになってきているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

### 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。このことによつて、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 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詳細なデータベースを作成する。
- 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法・管理法・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) 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。その結果、我が国の HIV 感染症例の約 20%が HCV に重複感染していることが判明した。この結果を受けて、エイズ拠点病院である当班員の施設において HIV・HCV 重複感染症例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。各施設の倫理委員会の進捗状況等で現在調査は進行中であるが、HIV・HCV 重複感染例のうち約 90%の症例で HCV 量が高値( $\geq 100$  KIU/ml)であることが判明した(対照の HCV 単独感染では 72%)。さらに、総ビリルビンが 3.0 mg/dl を越える進行肝硬変で、肝移植の対象となる症例が少なからず存在することも明らかになった。

- 2) HIV 感染症合併慢性 C 型肝炎に対して、リバビリン併用ペグ・インターフェロン

療法を実施している。終了例も増加してきているが、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。血小板値の低い例が多いため、部分脾塞栓(PSE)を施行後にペグ・インターフェロン治療を行なう試みも行なわれている。

- 3) HIV 感染症へのB型肝炎重複感染予防のため、HB ワクチン投与等の予防法を実施中である。
- 4) HIV・HCV 重複感染症に対する生体肝移植を施行し、更に安全なドナー肝手術法の開発を図っている。H16年度はHIV・HCV 重複感染症の3例で肝移植が施行された。
- 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行なった。北大で7例、大阪で14例、福岡で10例のHIV・HCV 重複感染例に対して抗HCV療法が行なわれてきている。また、広島では、進行肝硬変に対して生体肝移植が施行された。

#### 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極めて重要と思われる。

HIV 感染症に合併するC型肝炎に対しするリバビリン併用(ペグ)・インターフェロン療法については、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HCV 単独感染症に比してやや低めである。

通常の慢性C型肝炎患者に比してHCV量が約1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、リバビリン併用ペグ・インターフェロン

48週後に更にペグ・インターフェロンのみの追加投与を行なうスケジュールで治療を開始している。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。特に、HAART 施行中は副作用の発生が多い。HAARTのregimenについて慎重な検討が必要である。

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い実施してきている。H16年度は4例に移植が施行された。うち1例では、残念ながら不幸な転帰をとった。CD4リンパ球数を移植適応の目安と考えてきているが、「手術直前のCD4数の減少速度」を考慮する必要がある。

#### E. 自己評価

##### 1) 達成度について

当初設定した4つの目的について、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。抗HCV治療については更に治療効果を高める工夫が必要である。

##### 2) 研究成果の学術・国際・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、特に切実な問題となっ

てきており、その意義は大きい。

### 3) 今後の展望について

抗 HCV 療法に関しては、現時点ではより長期の治療がオプションとして考えられる。生体肝移植に関しては適応基準が次第に明らかになってきているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

## F. 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、等を行なった。なお、これらの方策を改良しつつ更に押し進める必要がある。

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

英文

- 1) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 39:563-569, 2004.
- 2) 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.

- 3) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? *Gastroenterology* 127:1280-1281, 2004.
- 4) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: HCV induces insulin resistance. *Intervirology* 2005 in press.
- 5) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005 in press.
- 6) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005 in press.
- 7) Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S. Persisting humoral anti-smallpox immunity among current Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 in press.
- 8) Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I, Goto H, Kumada T, Takamatsu J. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol* 73(2):195-199, 2004.
- 9) Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, Akamatsu N, Motomura N, Takamoto

- S, Makuuchi M. Alternatives to the double vena cava method in partial liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 Dec 22;11(1):101-103 .
- 10) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004 Nov 15;78(9):1308-11.
- 11) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sharing the middle hepatic vein between donor and recipient: left liver graft procurement preserving a large segment VIII branch in donor. *Liver Transpl.* 2004 Sep;10(9):1208-12.
- 12) Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for end-stage hepatitis C. *Transplant Proc.* 2004 Jun;36(5):1481-2.
- 13) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M. Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004 Jun 15;77(11):1768-70.
- 14) Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M. Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal Tacrolimus immunosuppression in rat liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 Jun;10(6):743-7.
- 15) Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl.* 2004 Jun;10(6):715-20. Review.
- 16) Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl.* 2004 Apr;10(4):541-7.
- 17) Ohkubo T, Sugawara Y, Imamura H, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Early recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb;51(55):237-8.
- 18) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Mizuta K, Kawarasaki H. Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb;51(55):192-4.
- 19) Fukuda Y, Yotsuyanagi H, Ooka S, Sekine T, Koike J, Takano T, Suzuki M,

- Itoh F, Nishioka K, Kato T.  
Identification of a new autoantibody  
in patients with chronic hepatitis.  
*Hum Immunol.* 65:1530-1538,2004
- 20) Yotsuyanagi H, Hashidume K,  
Suzuki M, Maeyama S, Takayama T,  
Uchikoshi T. Role of hepatitis B virus  
in hepatocarcinogenesis in alcoholics.  
*Alcohol Clin Exp  
Res.*8(Suppl):181S-185S,2004
- 21) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K,  
Kohgo Y, Saito H, Niitsu Y, Kato J,  
Iino S, Yotsuyanagi H, Kobayashi Y,  
Kawamura K, Kakumu S, Kaito M,  
Ikoma J, Wakusawa S, Okanoue T,  
Sumida Y, Kimura F, Kajiwara E, Sata  
M, Ogata K. A significant reduction in  
serum alanine aminotransferase levels  
after 3-month iron reduction therapy  
for chronic hepatitis C: a multicenter,  
prospective, randomized, controlled  
trial in Japan. *J Gastroenterol.*  
39:570-4,2004
- 22) Katakura Y, Yotsuyanagi H.  
Pancreatic involvement in chronic  
viral hepatitis. *World J Gastroenterol.*  
(in press)
- 23) Yamanaka K, Hagiwara T, Shu A,  
Sasaki A, Nishida Y, Fukutake K.  
Safety and efficacy concomitant  
treatment with PEG-interferon  
alpha-2b and ribavirin for hemophilia  
patients with HIV/HCV infection in  
Japan. *Haemophilia* 10(suppl):48, 2004
- 24) Otaki M, Yamanaka K, Hagiwara T,  
Sasaki A, Nagaizumi K, Nishida Y,  
Oishi T, Fukutake K. Combination  
therapy of interferon alpha-2b and  
ribavirin for chronic hepatitis C in  
hemophilia patients with co-infection  
of HIV and HCV. *Haemophilia*  
10(suppl):49, 2004
- 25) Tsuchiya K, Gatanaga H,  
Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y,  
Yoshino M, Kuwahara T, Shirasaka T,  
Kimura S, Oka S. Homozygous  
CYP2B6 \*6 (Q172H and K262R)  
correlates with high plasma efavirenz  
concentrations in HIV-1 patients  
treated with standard efavirenz  
containing regimens. *Biochem  
Biophys Res Commun.* 2004 Jul  
9;319(4):1322-6.
- 26) 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.
- 27) Ohishi W, Shirakawa H, Kawakami  
Y, Kimura S, Kamiyasu M, Tazuma S,  
Nakanishi T, Chayama K.  
Identification of Rare Polymerase  
Variants of hepatitis B Virus Using a  
Two-Stage PCR With Peptide Nucleic  
Acid Clamping. *Journal of Medical  
Virology* 72:558-565, 2004.
- 28) Kato H, Sugauchi F, Ozasa A, Kato  
T, Tanaka Y, Sakugawa H, Sata M,  
Hino K, Onji M, Okanoue T, Tanaka E,

- Kawata S, Suzuki K, Onozawa M, Hige S, Ohno T, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan. *Hepatology Research* 30: 199-203, 2004.
- 29) Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Asaka M, Yoshida S. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 2005 in press.
- 30) Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, Hige S, Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogenic hematopoietic stem cell transplantation patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 79: 2005 in press.
- 31) Kato M, Yuki N, Kaneko A, Yamamoto K, Masuzawa M, Hayashi N. Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. *Hepatology Research*.28:73-78.2004
- 32) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsujii M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, Hayashi N. The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatology Research*.29:142-147.2004
- 33) Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, Kato M. Circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy. *J Gastroenterology* .39:1189-1195,2004

#### 和文

- 1) 小池和彦. B型肝炎 内科外来診療実践ガイド MP 21:150-160, 2004.
- 2) 小池和彦. 性感染症診断・治療ガイドライン B型肝炎 日本性感染症学会雑誌 15:52-54, 2004.
- 3) 三好秀征、小池和彦. C型肝炎ウイルス感染と酸化ストレスについて 肝臓 45 : 285-294, 2004.
- 4) 小池和彦. HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドラインについて. 日本病院薬剤師会雑誌 40:941-944, 2004.
- 5) 小池和彦、三好秀征. C型肝炎ウイルスと他のウイルスの重複感染症感染とその病態的意義. 臨床とウイルス 32 : 163-169,2004.
- 6) 小池和彦. HCV コア蛋白トランスジェ

- ニックマウスによる肝発癌機構の解明.  
ウイルス性肝炎(上) 日本臨床 62 :  
131-134,2004.
- 7) 森屋恭爾、小池和彦. C型肝炎感染は  
どうして高率に慢性化するのか(ウイル  
ス因子と宿主因子). ウイルス性肝  
炎(上) 日本臨床 62:405-407,2004.
- 8) 小池和彦. A型肝炎. 感染症 竹田美  
文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、  
p98-99.
- 9) 小池和彦. E型肝炎. 感染症 竹田美  
文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、  
p100-102.
- 10) 小池和彦. 急性ウイルス肝炎(A型と  
E型を除く). 感染症 竹田美文、木村  
哲編集. 朝倉書店 2004、p198-201.
- 11) 森屋恭爾、小池和彦. 肝炎ウイルス感  
染の予防. Medicina  
41:1687-1689,2004.
- 12) 小池和彦. C型慢性肝炎. ドクター  
サロン 48 : 817-820,2004.
- 13) 宮村達男、河岡義裕、小池和彦. 感染  
症新時代. 現代医療 36 :  
2154-2173,2004.
- 14) 塚田訓久、小池和彦. HIV・HCV 重複  
感染症の現状. 現代医療 36 :  
2294-2298,2004.
- 15) 折田真優、四柳宏、高橋秀明、長瀬良  
彦、鈴木由佳、片倉芳樹、奥瀬紀晃、小  
林裕太郎、高橋泰人、林毅、鈴木通博、  
遠藤徹、伊東文生、前山史朗、打越敏之  
インターフェロン投与直後より急激な  
血小板減少をきたしたC型慢性肝炎の1  
例. 聖マリアンナ医科大学雑誌  
32:171-179,2004.
- 16) 四柳宏. 【B型肝炎 update 2004】 B  
型肝炎の病態 update-HBs 抗原陰性の  
血液中に存在するHBVの意義-  
臨床消化器内科 19:1481-1486,2004
- 17) 四柳宏、鈴木由佳、石井俊哉、奥瀬千  
晃. 【HBV 遺伝子型と臨床像】 B型急  
性肝炎とHBV Genotype BIO Clinica  
19:690-694,2004
- 18) 西田恭治. HIV 感染症と血友病 一回  
顧と展望- 医療の視点から. 日本エ  
イズ学会誌 6 (4) : 303、2004
- 19) 鈴木祐見子、西田恭治、天野景裕、鈴  
木隆史、山元泰之、福武勝幸. HIV 感  
染血友病患者への治療介入不成功例.  
日本エイズ学会誌 6 (4) : 401、2004
- 20) 菊池 嘉、岡 慎一 C型慢性肝炎治  
療の新たなストラテジー インターフ  
ェロン治療の今後 先端医学社  
pp143-149.
- 21) 髭 修平. C型慢性肝炎の肝組織内  
RNA量の測定-プラス鎖RNA、マイナ  
ス鎖RNA別-. 日本臨床 62 増刊  
7 : 417-421、2004.
- 22) 髭 修平、永坂 敦. C型肝炎に対す  
るリバピリン併用インターフェロン療  
法. ウイルス感染症セミナー 6 :  
15-19、2004.
- 23) 髭 修平. ラミブジン投与中止後に肝  
炎の再燃を起し、ラミブジン再投与に  
より改善した症例. B型慢性肝炎・肝硬  
変治療症例集-抗ウイルス薬/ラミブジ  
ン・アデホビルピボキシル-. 40-42, 医  
薬ジャーナル社、2004
- 24) 髭 修平. ラミブジン投与により肝機  
能の改善がみられた肝硬変症例(YMDD

- 未出現) . B 型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシルー. 76-79, 医薬ジャーナル社、2004
- 25) 加藤道夫、伊与田賢也、結城暢一、山本佳司、分島一、里見絵理子、道田知樹、林紀夫. HBV マーカーと発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類—適切な抗ウイルス治療の選択に向けて— 肝臓.45 : 581-588.2004
- 26) 西田真佐夫、嶋田志美、斉藤誠、加藤道夫、長谷川健次、国立神戸病院薬剤科、国立舞鶴病院薬剤科、国立病院大阪医療センター薬剤科、同消化器科. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン  $\alpha$ -2b とリバビリン併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討. 医療薬学.30:53-58.2004
- 27) 加藤道夫、結城暢一、伊与田賢也、山本佳司、林紀夫. ウイルス性肝炎 (上) —基礎・臨床研究の進歩— .C 型肝炎ウイルス (HCV) C 型慢性肝炎の治療 Two-step interferon rebound therapy とその適応. 日本臨床.62:497-501.2004
- 28) 伊与田賢也、加藤道夫. ウイルス性肝炎 (上) —基礎・臨床研究の進歩— .C 型肝炎ウイルス (HCV) C 型慢性肝炎の治療 C 型慢性肝炎に対する IFN 再治療の成績とその適応. 日本臨床.62:502-505.2004
- 29) 結城暢一、加藤道夫. ウイルス性肝炎 (下) —基礎・臨床研究の進歩— HBV replication のマーカーとしてのウイルス関連蛋白 HBV-related proteins as a marker of viral replication. 日本臨床.33-35.2004
- 30) 加藤道夫. くり返し Two-step Interferon Rebound Therapy が奏功した難治性 C 型慢性肝炎の 1 例. 治療学.38:73-75,2004
- 31) 橋本直明、桜林 真、平野正憲、滝川 一、佐藤芳之、池田有成、正木尚彦、林茂樹. C 型慢性肝炎における遺伝子発現— c DNA マイクロアレイを用いて— 肝臓 45(2):129, 2004.
2. 口頭発表
- 1) K. Moriishi, R. Mochizuki, T. Abe, Y. Mori, K. Moriya, K. Koike, T. Suzuki, T. Miyamura, Y. Matsuura: PA28GAMMA-DEPENDENT DEGRADATION OF HCV CORE PROTEIN IN THE NUCLEUS IN VIVO, p57, 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Heidelberg, 2004
- 2) H. Fujie, S. Shinzawa, H. Miyoshi, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Moriya, K. Koike: HIGH-THROUGHPUT IMMUNOBLOTTING ANALYSIS OF THE LIVER IN A MOUSE MODEL FOR HCV-ASSOCIATED HEPATOCARCINOGENESIS: EFFECTS OF ALCOHOL AND HIGH-FAT DIET, p234, 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Heidelberg, 2004
- 3) K. Moriya, H. Miyoshi, S. Shinzawa, H. Fujie, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K.



Koike: INTERVENTION TO HEPATITIS C VIRUS-INDUCED PROGRESSIVE LIVER DISEASE WITH TACROLIMUS: A TRIAL ON IN A MOUSE MODEL, p238, 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Heidelberg, 2004

4) K. Koike, H. Miyoshi, K. Moriya, H. Fujie, T. Tsutsumi, Y. Shintani, A. Tajima, T. Horie: OXIDATIVE STRESS IN HEPATITIS C VIRAL INFECTION HAS ITS ORIGIN IN DISRUPTION ON THE MITOCHONDRIAL ETS FUNCTOIN, p445A, 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2004

5) K. Koike. JSH Single Topic Conference “NASH” “Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH”, 2004 Kochi.

6) K. Koike. 40<sup>th</sup> Anniversary US-Japan Co-operative Medical Science Program Symposium Environmental/Hepatitis Joint Panel “HCV-associated hepatocarcinogenesis: Lessons from Animal Models”, 2004 Kyoto.

7) 森屋恭爾、田島 藍、堤 武也、伊藤晃成、三好秀征、藤江 肇、新谷良澄、下池貴志、鈴木哲郎、宮村達夫、堀江利治、小池和彦、 HCV core 蛋白質はミトコンドリア電子伝達系 complex1 機能を障害する； 40 回日本肝臓学会総会 2004 東京

8) 三好秀征、森屋恭爾、藤江 肇、新谷良澄、田島藍、堀江利治、小池和彦、 C 型肝炎

炎ウイルス関連肝発がんにおける酸化ストレスとミトコンドリア機能異常； 63 回日本癌学会総会 2004 福岡

9) 松浦善治、森屋恭爾、小池和彦、田中啓二、鈴木哲朗、宮村達男、森石恆司、 HCV コア蛋白質の成熟および分解の分子機構； 63 回日本癌学会総会 2004 福岡

10) 森屋恭爾、三好秀征、小池和彦、 C 型肝炎における酸化ストレス産生とミトコンドリア機能異常； 8 回日本肝臓学会大会 2004 福岡

11) 本多 隆、豊田 秀徳、石黒 裕規、仲島 さより、竹田 泰史、小田切 英樹、林和彦、横崎 正一、長野 健一、片野 義明、中野 功、高松 純樹、後藤 秀美、血友病患者における occult HBV infection の頻度とその臨床的意義 第7回 日本肝臓学会大会 平成15年10月15日 大阪

12) 長瀬良彦、四柳宏、高橋秀明、片倉芳樹、松永光太郎、石井俊哉、奥瀬千晃、高橋泰人、鈴木通博、伊東文生 Interferon・Ribavirin 併用療法の効果と、肝組織中 HCV-RNA 量、Viral Dynamics との関連についての検討。日本肝臓学会大会 2004 福岡市

13) 高橋秀明、四柳宏、鈴木通博、伊東文生 B 型肝炎症例における HBVcrAg の臨床的意義 日本肝臓学会大会 2004 福岡市

14) 四柳宏、高橋秀明、鈴木由佳、長瀬良彦、片倉芳樹、石井俊哉、高橋泰人、奥瀬千晃、鈴木通博、伊東文生 B 型肝炎急性増悪に対する Vidarabine (AraA) を用いたサルベージ療法の有用性 日本肝臓学

会大会 2004 福岡市

15) 小林裕太郎, 長瀬良彦, 四柳宏, 池田裕喜, 福田安伸, 山内俊一, 高橋秀明, 松永光太郎, 石井俊哉, 片倉芳樹, 高橋泰人, 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時における網膜症に関する検討 日本肝臓学会総会 2004 浦安市

16) 鈴木由佳, 高橋秀明, 四柳宏, 安田清美, 福田安伸, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 高橋泰人, 鈴木通博, 伊東文生, 飯野四郎 首都圏における B 型急性肝炎の変遷 日本肝臓学会総会 2004 浦安市

17) 高橋秀明, 四柳宏, 安田清美, 鯉淵智彦, 鈴木通博, 加藤智啓, 中村哲也, 岩本愛吉, 西岡久寿樹, 飯野四郎, 伊東文生 A 型肝炎ウイルスの臨床的及び分子遺伝子学的検討 日本肝臓学会総会 2004 浦安市

18) 山元泰之, 香川和彦, 西田恭治, 鈴木隆史, 天野景裕, 福武勝幸. 新興感染症の現況とその対応. HIV 感染症の現況. 第 154 回東京医科大学医学会総会. 平成 16 年 11 月 6 日. 東京

19) 鈴木康弘, 瀧永博之, 立川夏夫, 菊池 嘉, 照屋勝治, 本田美和子, 源河いくみ, 岡慎一, 木村哲 HIV-1 感染者一末梢静止 CD 4+T 細胞表面上に認められる免疫複合体の解析 第18回日本エイズ学会学術集会・総会

19) 立川夏夫, 菊池 嘉, 照屋勝治, 源河いくみ, 瀧永博之, 本田美和子, 矢崎博久, 田沼順子, 上田晃弘, 鈴木康弘, 岡慎一, 木村哲 Atazanavir を含む抗 HIV 療法の短期成績 第18回日本エイズ学会学術集会・総会

19) 土屋亮人, 瀧永博之, 立川夏夫, 照屋勝

治, 菊池 嘉, 吉野宗宏, 原 健, 白阪琢磨, 木村 哲, 岡 慎一 EFV 血中濃度とチトクロム P 450 2 B 6 の遺伝子多型についての検討 第18回日本エイズ学会学術集会・総会

20) 本田美和子, 福島篤仁, 阿部泰尚, 横田恭子, 恩田順子, 原田壮平, 上田晃弘, 矢崎博久, 田沼順子, 瀧永博之, 源河いくみ, 照屋勝治, 立川夏夫, 菊池 嘉, 岡慎一, 木村哲『患者が HIV 診断に至るまでのプライマリ・ケア的考察』; narrative based medicine を含む当院初診患者の解析 第18回日本エイズ学会学術集会・総会

21) 菊池 嘉, 福武勝幸, 天野景裕, 白阪琢磨, 山本善彦, 今井光信, 近藤真規子, 林邦彦, 古谷茂之, 木村 哲, 岡 慎一 リアルタイム PCR 法による HIV \_1 RNA 定量キット COBAS TaqMan HIV \_1 Test (High Pure System) の検討 第18回日本エイズ学会学術集会・総会

22) 山中ひかる, 照屋勝治, 田中真理, 本田美和子, 瀧永博之, 源河いくみ, 立川夏夫, 菊池 嘉, 平林義弘, 岡 慎一, 木村 哲 HIV 患者におけるインフルエンザワクチン接種後 1 年の抗体価の検討 第18回日本エイズ学会学術集会・総会

23) Ogawa K, Hige S, Chuma M, Nagasaka A, Asaka M. Immunological action of ribavirin monotherapy preceding to combination therapy with interferon for patients with chronic hepatitis C. 55<sup>th</sup> Annual meeting of American Association for the Study of Liver Diseases. 2004.10.31 Boston, USA.

- 24) 東山 寛、篠原信雄、石川隆太、佐野 洋、鈴木 信、原林 透、野々村克也、中馬 誠、髭 修平. 化学療法中に起こった HBV キャリアーの肝炎急性増悪. 第 361 回日本泌尿器科学会北海道地方会 2004.1.17 札幌市.
- 25) 幡 有、山本 洋一、高木 貴久子、大西 俊介、中馬 誠、髭 修平、浅香 正博. 検査法の更新により HEV が原因と判明した劇症肝炎の 1 例. 第 94 回日本消化器病学会北海道支部例会 2004.5.8 札幌市.
- 26) 吉田 繁、山下直樹、藤澤真一、佐藤かおり、北村忠代、千葉仁志、西村正治、髭 修平. Lamivudine 耐性 HBV 肝炎に対する adefovir 治療での HBV DNA 量推移と pol 領域遺伝子の解析. 第 38 回日本臨床検査医学会北海道支部総会 2004.10.16 札幌市
- 27) 藤澤文絵、曾我部進、近藤 健、髭 修平、橋野 聡、浅香正博、渡部恵子、大野稔子. IFN + ribavirin 併用療法開始後に発症した乳酸アシドーシスを契機に致死的肝不全を来した HIV/HCV 重複感染の血友病 A の一症例. 第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会 2004.12.9 静岡市.
- 28) 山本洋一、髭 修平、幡 有、高木貴久子、中馬 誠、吉田 繁、浅香正博. 当科における lamivudine 耐性 B 型慢性肝障害に対する adefovir dipivoxil の使用経験. 第 35 回日本肝臓学会東部会 2004.12.11 東京都.
- 29) 正木尚彦、今村雅俊、酒匂赤人、八坂成暁、田尻亮輔、島本実香、高原映崇、芹澤浩子、平野直樹、小早川雅男、田代 淳、小飯塚仁彦、平賀裕子、秋山純一、為我井芳郎、大和 滋、上村直実 C 型慢性肝炎難治例に対する顆粒球除去療法の試み. 第 90 回日本消化器病学会総会、仙台、2004.4.
- 30) 正木尚彦、今村雅俊、酒匂赤人、八坂成暁、田尻亮輔、芹澤浩子、島本実香、高原映崇、平野直樹、田代 淳、小飯塚仁彦、小早川雅男、平賀裕子、秋山純一、為我井芳郎、大和 滋、上村直実. 若年者 B 型慢性肝炎に対する lamivudine-interferon sequential therapy の効果. 第 40 回日本肝臓学会総会、千葉、2004.6.
- 31) 正木尚彦、今村雅俊、酒匂赤人、八坂成暁、田尻亮輔、芹澤浩子、島本実香、高原映崇、平野直樹、田代 淳、小飯塚仁彦、小早川雅男、平賀裕子、秋山純一、為我井芳郎、大和 滋、上村直実. 当科における lamivudine 耐性 B 型慢性肝炎に対する adefovir dipivoxil の使用経験. 第 40 回日本肝臓学会総会、千葉、2004.6.
- 32) 今村雅俊、正木尚彦、峯規雄、大前知也、佐々木 淳、浜村啓介、寺谷卓馬、谷口誠、椎名秀一朗、鶴沼直雄、小俣政男 局所療法を主体とした肝癌治療戦略-JIS score 別にみた治療成績-. 第 40 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 2、千葉、2004.6.
- 33) 正木尚彦、今村雅俊、大嶋隆夫、木谷裕子、永田尚義、矢郷祐三、小林 剛、森畠康策、八坂成暁、酒匂赤人、芹澤浩子、小飯塚仁彦、平賀裕子、秋山純一、為我井芳郎、大和 滋、上村直実. 若年者 B 型慢性肝炎に対する lamivudine-interferon sequential therapy の効果. 第 35 回日本肝臓学会東部会、東京、2004.12.

34)家 研、今村雅俊、矢郷祐三、大嶋隆夫、木谷裕子、永田尚義、小林 剛、森畠康策、八坂成暁、酒匂赤人、芹澤浩子、小飯塚仁彦、平賀裕子、秋山純一、為我井芳郎、大和 滋、上村直実、正木尚彦 ウコンによると考えられた劇症肝炎の一例。第 35 回日本肝臓学会東部会、東京、2004.12.

35)松永 力、正木尚彦、大嶋隆夫、木谷裕子、永田尚義、矢郷祐三、小林 剛、森畠康策、八坂成暁、酒匂赤人、芹澤浩子、小飯塚仁彦、平賀裕子、秋山純一、為我井芳郎、大和 滋、今村雅俊、上村直実。ヒト胎盤エキス（プラセンタ）が原因と考えられた薬剤性肝障害の 1 例。第 35 回日本肝臓学会東部会、東京、2004.12.

36)加藤道夫。HB キャリアーのステージ分類と治療戦略。第 90 回日本消化器病学会シンポジウム。平成 16 年 4 月 23 日（仙台）。

I. 知的所有権の出願・取得状況 なし