

HIV/HCV重複感染例に対するインターフェロン治療成績

分担研究者 加藤道夫 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

研究要旨：当院でフォローアップしている HIV/HCV 重複感染例は 42 例の 52.4%にあたる 22 例にインターフェロン治療を行った。現在までの SVR 例は 5 例であるが、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療 10 例中の半数は SVR が強く期待され、対象全体の約半数で SVR が得られると推察される。効果不良例は HCV RNA 高値例と肝予備能低下例が多数を占めるが、治療法の選択、工夫により、有効率を向上させる可能性があると考えている。現在、肝予備能が良好で、ALT が低値の症例でも、高齢になって肝病変が進展する危険性は高く、より早期の IFN 治療施行が肝要である。

A. 研究目的

当院における HIV/HC 重複感染例に対するインターフェロン (IFN) 治療成績について解析し、今後の治療対象の適切な選別と治療効果の向上に向けて検討した。

B. 研究方法

対象は、当院において IFN 治療を施行した HIV/HCV 重複感染例 22 例(のべ 25 回)である。全例男性で、年齢は 24 歳～64 歳 (平均 35.7 歳) であり、血友病合併例が 18 例、非合併例が 4 例であった。HCV genotype は 1A 5 例(22.7%)、1B 9 例 (40.9%)、2A 3 例 (13.6%)、3A 3 例 (13.6%) および不明 (セログループ 1) 2 例であった。IFN の種類は、単独治療 14 例 (IFN α 11 例、PEG-IFN α 2a 3 例)、リバビリン併用 11 例 (IFN α 2b/リバビリン併用 1 例、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用 10 例) である。

C. 研究結果

1) IFN 種類別の治療成績 IFN α 単独治療では SVR 2 例 (20.0%)、TR 0 例および NR (80.0%) で、1 例は自己注射続行中である。PEG-IFN α 2a 単独治療 3 例中、2 例 (66.7%) は SVR で 1 例は脳出血のため中止となった。IFN α 2b/リバビリン併用の 1 例は SVR となり、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用 10 例中、5 例は投与中であるが、他の 5 例は効果不良 4 例と敗血症 1 例のため中止となった。現在投与中の 5 例は、早期より HCV RNA の陰性化が認められ、SVR が強く期待される。

D. 考察

HAART 療法の普及により、HIV/HCV 重複感染例の予後は、肝病変の進展の程度に依存する状況と考えられている。肝病変の進展を抑止する最良の手段は HCV の排除であり、多くの症例で IFN 治療が施行されている。当院においてフ

フォローアップされている HIV/HCV 重複感染例は 42 例であるが、そのうち 22 例 (52.4%) に IFN 治療が行われた。現在までの SVR 例は 5 例であるが、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療中の半数は SVR が強く期待され、対象全体の約半数で SVR が得られる可能性があると考えている。効果不良例は HCV RNA 高値例と肝予備能低下例が多数を占めるが、前者に対しては、自然経過の慎重な観察や Two step IFN rebound 治療によつての HCV RNA 量が激減した時点よりの PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療、あるいは他の治療によつて HCV RNA 量を減少させた後の PEG-IFN α 2b/リバビリン併用治療が有効であるし、後者に対しては、自己注射による少量長期投与が有用ではないかと考えている。また、血小板数低下症例に対しては、部分的脾動脈塞栓術 (PSE) の施行後に IFN 導入を計る必要があると考えている。現在、肝予備能が良好で、ALT が低値の症例でも、高齢になって肝病変が進展する危険性は高いことを我々は報告しており、とくに HIV/HCV 重複感染例では、より早期の IFN 治療施行が肝要と考える。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤道夫：アデホビル. 臨床消化器内科. 20 : 613-620, 2005
- 2) 加藤道夫：B 型慢性肝炎治療の最前線 インターフェロン療法. 総合臨牀. 54 : 541-547, 2005
- 3) 伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫：最新医学・別冊 新しい診断と治

療の ABC 27 消化器 3 ウイルス性肝炎 急性肝炎の診断と治療 (各論) :

(2) B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎急性増悪. 最新医学社 : 80-87, 2005

4) 金子 晃, 久保光彦, 渡辺晋一郎, 東谷光庸, 山本守敏, 巽 信之, 中間昭弘, 尾下正秀, 片山和宏, 井上敦雄, 春名能通, 吉原治正, 久保田真司, 三田英治, 鈴木都男, 加藤道夫, 肱岡泰三, 萩原秀紀, 平松直樹, 林紀夫 : 原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate 療法の有効性と問題点. 肝臓. 46 : 200-207, 2005

5) Yuki N, Matsumoto M, Tadokoro K, Mochizuki K, Kato M, Yamaguchi T : Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C. J Hepatol. 44 : 302-309, 2006

6) 加藤道夫 : B 型慢性肝炎の病態をどう把握し、治療方針を立てるか? . Medical Practice. 23 : 51-55, 2006

2. 学会発表

1) 0-2 ratio、0-4 ratio を用いた Peg-IFN α 2b/Ribavirin 併用治療効果予測. 第 36 回日本肝臓学会西部会シンポジウム. (鈴鹿 2005.11.25, 26)

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

Ⅱ. 分担研究報告書

肝不全で死亡した HIV/HCV 重複感染の 2 症例に関する臨床病理学的検討

分担研究者 茶山一彰 広島大学医歯薬学総合研究科 教授
研究協力者 高橋祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

研究要旨：HIV,HCV 重複感染で最終的に肝不全で死亡した 2 例を経験した。いずれの症例も HIV のコントロールが不良であったことが C 型肝炎の増悪に大きく関係した。HIV/HCV 重感染者における C 型肝炎の進行を阻止するためには、HAART による十分な HIV のコントロール、CD4 細胞数の確保と、それに引き続いて行われる適切な HCV に対する抗ウイルス療法が必要であると考えられた。

A. 研究目的

1996 年以降プロテアーゼ阻害薬(PI)等を用いた強力な多剤併用療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) の普及により HIV 感染者の死亡率は著明に改善してきた。しかし HIV 感染者の中でも特に血友病患者では、ほぼ全例が HCV に重複感染しており、HIV 感染患者の生存期間延長に伴い C 型肝炎の進行が新たな問題として浮上してきている。最近の報告では HIV 感染者の死因の半数以上が HIV/AIDS 発症によらない他疾患であり、その大部分が C 型肝炎感染に起因する肝疾患関連死である、とされている。

今回我々は当院で経験した血友病患者の HIV/HCV 重複感染例で、末期硬変肝に対し生体肝移植術を施行し、抗 HIV 療法による薬物性肝障害、その中での術後の IFN 療法開始、にもかかわらず、急速に進行した C 型肝炎の再燃により死亡した症例 (症例 1) および性感染による HIV/HCV 感染症で肝炎発症から約 5 年の経過で急速に肝硬変、肝不全にいたって死亡した症例 (症例 2) の 2 例を経験した。これらの症例の経験から、HIV/HCV 重複感染者における C 型肝炎の急

速な進行について retrospective に以下の点から検討を行った。

B. 研究方法

1. C型肝炎の発症 (再燃)、肝炎の増悪-臨床病理学的検討

肝機能に関する血液検査データと Child-Pugh Score の推移を計時的に検討した。症例 1 に関しては肝移植後の移植肝に対する C 型肝炎ウイルスの再感染および肝炎の進行を、症例 2 に関しては肝炎の発症から肝硬変、慢性肝不全に至るまでの経過を検討した。

症例 1 に関しては移植後数回行われた肝生検の標本を用い、症例 2 に関しては死亡後行われた剖検標本を用いて病理学的な肝炎の進行を評価し、臨床経過と比較検討した。

2. HIV ウイルス量のコントロールと日和見感染症および薬物性肝障害の状況について

HIV-RNA 量を RT-PCR 法にて検討し、また日和見感染症の発症の有無より HAART の有効性を検討した。また同時に生じた薬物性肝障害の程度を過去の薬物投与歴と照らし合わせ検討した。薬剤変更に当たり、これまでの

薬剤耐性の状況を参照した。

(倫理面への配慮：本症例の発表・報告については患者本人と家族の全面的な了解を得て行った。)

C. 結果

【症例1】

1. C型肝炎の発症（再燃），肝炎の増悪-臨床病理学的検討

本症例は29才，男性。血友病患者で，非加熱血液製剤の投与により，HIV/HCVに感染した。抗HIV薬を投与されていたが，繰り返し起こる薬物性肝障害と薬剤耐性株出現のため，頻回の抗HIV薬の変更を余儀なくされており，C型肝炎の進行および薬物性肝障害により，2003年4月頃には慢性肝不全の状態であった。

2004年2月に生体肝移植術を施行されたが，HCVは術後早期に再感染を認め，2004年5月にHCV-RNA 970 KIU/ml，8月には5000KIU/mlと高値を認めた。エコー下肝生検の病理所見では，移植後3週間後，2ヶ月後には，抗HIV薬による薬物性肝障害と思われるグリソン鞘へのリンパ球浸潤を認めるものの，肝内の線維化は認めていなかった。しかしながら移植後6ヶ月後の肝生検ではリンパ球浸潤とともにグリソン域の線維性拡大を認め，移植後8ヶ月の肝生検では明らかなbridging fibrosisも認められ，新犬山分類で(A2/F2)と診断された。術直後および術後5ヶ月目に行われたHAARTでは著明な肝障害，黄疸を認めHAART継続困難であったが，再度regimenが変更されて行われた術後8ヶ月目のHAARTで肝障害を来さず，CD4陽性Tリンパ球も増加したため，術後9ヶ月目からIFN療法を開始した。HCVはgenotype 1a ウイルス量5000KIU/mlとIFN治療に対して難治例であるため，

PegIFN α +ribavirin併用療法が第一選択であるが，本症例はうつ病の既往歴があるため，IFN β の単独投与を選択した。治療開始後ALTは低下し，正常範囲内となり，またHCV-RNA量も治療開始前1500KIU/mlであったのが，1ヶ月後に520KIU/mlと順調に低下したためこの時点で退院となった。しかしながらIFN開始2ヶ月後（移植11ヶ月後）よりALT値徐々に上昇し，IFN開始4ヶ月後（移植1年1ヶ月後）にALT 200IU/l，HCV-RNA 3400KIU/mlと再上昇したことより，うつ病のリスクはあるが，PegIFN+ Ribavirin併用療法導入のため2005年3月（移植1年1ヶ月後）再入院した。再入院時施行した肝生検では(A2/F3)と診断された。肝生検後IFN開始予定であったが，再入院前から約2週間，一旦IFN β を中止していたところ，入院後に肝炎の急性増悪を来とし，またT.Bil 3.0 mg/dl程度の上昇を認めたためPegIFNは開始せず，状態の改善を待った。しかしながら同時期からAlbの低下および難治性の胸水の貯留を認め，またT.Bilの急速な上昇も併発した。最終的に肝炎再燃による肝不全と診断され，2005年5月永眠された（移植1年3ヶ月後）。

死亡10日前に施行された肝生検では約60%の肝細胞が脱落し，線維性結合組織により置換され，肝細胞が島状に残存していた。またリンパ球の浸潤が強く認められた。以上の所見からも肝炎再燃による肝不全が強く示唆された。

2. HIVウイルス量のコントロールと日和見感染症および薬物性肝障害の状況について

肝移植術時，HIV-RNA 7200 copies/ml，CD4陽性細胞 59 cell/ μ lより術後早期の抗HIV療法の開始が必要であり，術後3週間でHAARTが開始された。使用された抗HIV薬は術前と同じLPV/r +3TC+ABCで術前はこのレジメン

で肝障害を認めなかったが、今回はT.Bil 20 mg/dlを超える激しい肝障害を来したため、HIV-RNA値は低下、CD4陽性Tcellは増加したものの、一旦休薬となった。CD4陽性細胞は一時100 cell/ μ lを超えていたが徐々に低下したため、2004年7月からTDF+RTV+ATV+ddIによるHAARTを開始した。若干HIV-RNA量の低下を認めたが再度T.Bil 15 mg/dlを超える肝障害を認め再治療後1ヶ月で中止した。その後HIVに対しては無治療で経過観察したが、この間2004年3月に帯状疱疹、8月にサイトメガロウイルス感染症、10月に非定型抗酸菌症の発症を認め、AIDSの発症と診断し、それぞれ抗ウイルス薬、抗菌薬の使用により軽快した。2004年10月末よりTDF+3TC+ABCのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬3者併用によるHAARTを開始し、肝障害なくHIV-RNA量も減少した。

しかしながら、治療開始1ヶ月後には薬剤耐性株の出現を認め、HIV-RNA量は漸増、CD4陽性細胞は漸減した。IFN投与中であつたため、薬剤性肝障害の再出現を恐れHAARTの薬剤変更は行わなかったが、最後までHIVのコントロールは不良であつた。

【症例2】

1. C型肝炎の発症（再燃）、肝炎の増悪-臨床病理学的検討

本症例は51才、男性。元々bi-sexualであり、性的交渉でHIV/HCVに感染したと思われる。1992年（38才時）に検診でHIV/HCV陽性を指摘され、広島大学病院受診。AZT単剤で抗HIV療法を開始された。HCVにも重複感染していたが、肝炎は発症していなかった。

2000年（46才時）頃から肝機能障害出現し、2002年（48才時）に当科紹介受診したが、受診は不定期であり、IFN療法などの積極的治療は行えず、C型肝炎に対しては、ウルソデ

オキシコール酸製剤の投与のみ行われていた（genotype 1A, HCV-RNA 500-2400 KIU/ml）。2004年6月抗HIV薬のレジメンの変更以来薬剤性と思われる肝障害が出現し、その頃からPT活性度、血中アルブミン値の低下を認めた。2005年2月の肝生検では新犬山分類で(A2/F4)、長与甲型の肝硬変の像が得られた。2005年4月に食道静脈瘤破裂を生じ、肝予備能はさらに低下した。総ビリルビン値は2.0 mg/dlを超え、難治性の腹水も貯留しChild分類でgrade Cとなり、入退院を繰り返した。生体肝移植の適応と考えられたが、患者本人が移植を希望せず、対症的に加療した。徐々に黄疸増悪し、肝不全となり、2005年12月永眠した。死亡後施行された剖検では完成された肝硬変像であり、

2. HIVウイルス量のコントロールと日和見感染症および薬物性肝障害の状況について

1992年からAZT単剤で抗HIV療法が開始され、その後AZT+IDV（1997/12-1998/6）、d4T+RTV（1998/6-1998/9）、d4T+NfV（1998/9-2004/2）と薬剤が変更されたが、この間HIV-RNAは10-100 copies/mlと低値でコントロールされ、CD4陽性細胞も常に200 cell/ μ l以上を保っていた。しかしその後アドヒアランスが不良となり、抗HIV薬内服を自己中止しHIV-RNA量は110,000 copies/mlと著増した。このためHAARTに変更し、3TC+TDF+ATV/rを投与され（2004/6-2004/10）、HIV-RNA量は減少したが、肝酵素の上昇を認め投与中止となった。その後HIV-RNAが760,000 copies/mlと再度上昇したため2005年2月から3TC+ABC+FPV/rを投与され、HIV-RNAは1800 copies/mlまで低下した。しかし薬剤投与中に総ビリルビン値3-4mg/dlとさらに上昇したため2ヶ月間でHAART中止となった。投与中止により、再々度HIV-RNA上昇したため今

度はd4T+3TC+NFVのレジメンで2005年7月から抗HIV療法が行われた。投与後はHIV-RNAのコントロールは良好で、肝不全で入院する2005年12月まで内服継続された。なお全経過を通じて日和見感染症は起こらず、AIDSの発症を認めなかった。

なお剖検時、リンパ節に血管内皮の上皮様変性を認め、Bacillary angiomatosisの存在が疑われた。

D. 考察

症例1は血友病患者に生じたHIV/HCV重複感染例であり、C型肝炎と抗HIV剤投与による薬物性肝障害による肝不全の進行により、2004年2月に肝移植を施行された。本症例ではHIVの治療は1988年にAZT単剤で治療開始され、約10年間単剤あるいは2剤で治療されている間に、HIVの多数の部位に薬剤耐性となる変異株を認めた。このためHAART開始されてもすぐに新たな耐性株が出現するか、薬物性肝障害が出現するため、HIVのコントロールは不良であった。肝移植術前もCD4 59 cell/ μ lと著明に低値で、術後速やかに抗HIV療法を開始しなければならない状況であった。

術後早期に抗HIV療法を開始したが、術前投薬可能であったLPV/r+3TC+ABCで激しい肝障害を認めた。途中数回の日和見感染症を発症したが、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬3者併用療法にてコントロールとなり、IFN療法を開始した。しかしgenotype 1A高ウイルス量であること、うつ傾向があることよりIFN- β を選択せざるを得なかったこと、そして経時的肝生検の結果が示すように肝移植後一年で急速にC型肝炎の増悪が見られたことより、IFN治療は奏功せず、ウイルス量も再上昇を認めた。一般に肝の線維化が進行するとIFNの著効率は低下するが、HIVのコ

ントロールが不良であったことが、肝炎の進行の一因となったと思われる。

IFN- β 投与後肝炎の再増悪を認めたため、Peg-IFN+Ribavirin療法を開始予定であったが、再投与開始準備中に軽いtransaminaseの上昇と、それに引き続く肝不全徴候を認めた。おそらく急速な肝炎、薬剤性肝障害の進行で亜急性型の肝不全ともいえる状態になっていたと思われる。死亡10日前の肝生検で6割の肝細胞が脱落死、線維組織に置換されていた所見はこれを裏付けるものと考えられる。

症例2は肝移植は行われなかったが、肝炎の進行は症例1の移植後と同様でHIVのコントロール不良となった時期と一致して増悪したと思われる。やはり既報の通り、CD4低値とC型肝炎増悪との相関が見られた。症例2では数年にわたり、肝機能良好な期間があり、この間にIFN療法が行われていれば、予後は改善された可能性がある。

両症例に共通していることは、C型肝炎の増悪の抑制、あるいはHCV排除のための抗ウイルス療法を行うに於いて、まずHIVのコントロールが重要であるということである。CD4が少なければCD4 Th1細胞からのサイトカインの産生が少なく、細胞障害性T細胞の活性化が起こりにくく、CD4 Th2細胞による抗HCV抗体の産生も誘導されにくい。実際にHIV/HCV重感染者ではHCV単独感染者に比べ、HCV RNAの塩基配列の多クローン性が強く見られるという報告もある。第一例目では移植前からHIV RNAのコントロールが悪く、術後の肝炎の増悪が予想されていたが、さらに抗HIV薬による薬物性肝障害も加わり、急速な肝炎の増悪を来したものと思われる。また第2例でもHIV RNAが安定していた時期ではあまり肝炎の増悪を認めなかったが、HIVのコントロールが悪化した時期と一致して肝炎、肝硬変の増悪が見られた。特に第一

例目ではHAARTを開始するまでに、多種の抗HIV剤に対する耐性を獲得していたことより、HIV/HCV重感染例に対しては、特に細心の注意が必要である。

E. 結論

HIV,HCV重複感染で最終的に肝不全で死亡した2例を経験した。いずれの症例もHIVのコントロールが不良であったことがC型肝炎の増悪に大きく関係した。HIV/HCV重感染者におけるC型肝炎の進行を阻止するためには、HAARTによる十分なHIVのコントロール、十分なCD4細胞数の確保と、それに引き続いて行われる適切なPeg IFN+Ribavirin併用療法が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi C, Ishino H, Tsuge M, Fujimoto Y, Imamura M, Takahashi S, Chayama K. G to A hypermutation of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):626-33
- 2) Tsuge M, Takaishi H, Hiraga N, Noguchi C, Oga H, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Chayama K, Tateno C, Yoshizato K. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. *Hepatology* 2005;42:1046-54.
- 3) Takahashi S, Chayama K. Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20(8):1141-2.
- 4) 茶山一彰, 大石和佳, 今村道雄. 慢性肝炎治療薬の選び方と使い方. 2005. 南江堂

2. 学会発表

- 1) 丁 守哲, 光井富貴子, 渡邊将史, 森 奈美, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 児玉英章, 今村道雄, 白川寛夫, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. DNA マイクロアレイによるC型肝炎の 1FN α -2b ナリバピリン併用療法の治療効果の予測は可能か. 第91回日本消化器病学会総会, 東京都, 2005. 4. 15
- 2) 森 奈美, 大石和佳, 茶山一彰. 長期的な肝炎の抑制を目指したB型肝炎に対する抗ウイルス療法. 第91回日本消化器病学会総会, 東京都, 2005. 4. 15
- 3) 児玉 英章, 高橋祥一, 光井富貴子, 渡邊将史, 高木慎太郎, 丁 守哲, 白川寛夫, 相方 浩, 茶山一彰. 高齢者C型肝炎に対する臨床的検討. 第91回日本消化器病学会総会, 東京都, 2005. 4. 16
- 4) 光井富貴子, 相方 浩, 丁 守哲, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 森 奈美, 児玉英章, 今村道雄, 白川寛夫, 高橋祥一, 茶山一彰. HCV 陽性肝癌根治後インターフェロン療法の有用性の検討. 第41回日本肝癌研究会, 千葉市, 2005. 6. 3
- 5) 高橋 祥一相方 浩, 茶山一彰. C型肝炎硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法. 第41回日本肝臓学会総会 大阪市 2005. 6. 16
- 6) 平賀 伸彦, 高石英樹, 立野知世, 岩尾英治, 吉里勝利, 茶山一彰. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたC型肝炎ウイルス感染に関与する因子の検討. 第41回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005. 6. 16
- 7) 野口 千笑, 石野裕美, 大賀寛美, 森 奈美, 柘植雅貴, 藤本佳史, 今村道雄, 高橋祥一, 茶山一彰. B型肝炎ウイルスのG to A hypermutation.. 第41回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005. 6. 16
- 8) 今村 道雄, 森 奈美, 柘植雅貴, 高橋

- 祥一, 茶山一彰. ラミブジン治療患者に対する HBV コア関連抗原測定の有用性. 第 41 回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005. 6. 17
- 9) 丁 守哲, 光井富貴子, 渡邊将史, 森 奈美, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 児玉英章, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 白川寛夫, 川上由育, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. C型慢性肝炎における IFN- α 2b+ribavirin 併用療法とコンセンサス・インターフェロン療法の比較-Randomized Control Study-. 第 41 回日本肝臓学会総会, 大阪市, 2005. 6. 17
- 10) 高橋 祥一, 茶山一彰, 浅原利正. C型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法. 第 23 回日本肝移植研究会 札幌市 2005. 6. 23
- 11) 丁 守哲, 木村俊之, 宇賀公宣, 實藤宏美, 平賀伸彦, 森 奈美, 高木慎太郎, 児玉英章, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 白川寛夫, 川上由育, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. C型慢性肝炎における IFN- α 2b+ribavirin 併用療法における SVR 率を向上させる工夫. 第 18 回 大山肝臓シンポジウム, 広島市, 2005. 8. 27
- 12) 児玉英章, 高橋祥一, 茶山一彰. 高齢者 C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の適応と問題点. 第 9 回日本肝臓学会大会, 神戸市, 2005. 10. 05
- 13) 丁 守哲, 高橋祥一, 茶山一彰. IFN α -2b およびリバビリン併用療法を受けた慢性 C 型肝炎患者における治療前肝組織中遺伝子発現による治療効果の予測. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (第 9 回日本肝臓学会大会), 神戸市, 2005. 10. 6
- 14) 高橋祥一, 相方 浩, 茶山一彰. C型肝硬変肝移植後の肝炎再発に対するインターフェロン療法. 第 13 回日本消化器関連学会週間(第 9 回日本肝臓学会大会), 神戸市, 2005. 10. 6
- 15) 今村道雄, 他. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたリバースジェネティクスによる HBV 感染モデルマウスの作製. 第 36 回日本肝臓学会大会. 平成 17 年 10 月 6 日
- 16) Takahashi S, Takaishi H, Imamura M, Hiraga N, Tsuge M, Chayama K. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. AASLD. 平成 17 年 11 月 16 日
- G. 知的所有権の取得状況
今回の研究内容については特になし

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法中のHCV動態 早期治療効果予測におけるHCVコア抗原測定の意味

分担研究者 酒井 浩徳 国立病院九州医療センター 消化器科 医長
研究協力者 後藤 和人、藤野 達也、山本 政弘
国立病院機構 九州医療センター

研究要旨 HIV-HCV 重複感染症例では、HCV 単独感染者に比べ肝病変の進展が早く、肝硬変さらには肝細胞癌へ急速に進行することが示されている。従って、その治療法の確立が急がれるところである。HCV 排除を目的としてインターフェロン治療が行われているが、ペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法が治療の主流となっている。しかし、IFN 治療の効果は低く、副作用が強い HIV-HCV 重複感染症例では治療早期に的確な効果予測が望まれる。今回、HCV 単独感染症例に対して行ったペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法の経過中のHCV コア抗原の動態を検討し、治療早期のHCV コア抗原を測定することにより、治療開始初期に効果予測をおこなうことが出来る可能性を示した。

A. 研究目的

HIV 感染者、特に血友病患者には非常に高率に肝炎ウイルス重複感染が認められ、C型肝炎ウイルス(HCV)の重複感染症例は90%以上に達している。しかも HIV との重複感染の場合、慢性C型肝炎から肝硬変、肝臓への肝病変の進展が早いことが明らかとなり、HIV-HCV 重複感染者にとって HIV 感染以上に HCV 感染が重大な脅威となっている。

C型慢性肝疾患は HCV を完全に排除する事により根治が期待できる疾患である。ウイルス排除の結果、炎症が鎮静化するだけでなく肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善などが示されている。1992年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療が開始され、この10年間の臨床経験により主要な効果予測因子も明らかとなり IFN 治療の標準的治療法は確立した観がある。しかし、IFN 治療を行ってもウイルス排除が期待できるのは30~40%の症例に過ぎず、治療効果は決して満足できるものではなかった。2001年12月から、IFN とリバビリンとの併用療法、コンセンサス IFN による治療が開始され3年が経過した。さらに2003年12月からは持続型 IFN(Peg-IFN α 2a)による治療が開始され、2004年12月からは Peg-IFN α 2b とリ

バビリンによる併用治療が開始された。現在では Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法が治療の主流となり、genotype1b 高ウイルス群でも50%、その他の群では90%の著効が得られる時代となった。しかし、治療を行ったすべての症例でウイルスが排除できるわけではなく、また、副作用も多く患者への負担の大きな、長期にわたる治療であることを考えると、出来るだけ治療早期に治療効果を予測し、無効が予測される症例ではインターフェロン治療の中止を含めた治療方針の変更を行うことが求められるであろう。

今回、当院で行った Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法症例を対象に、HCV コア抗原測定が早期治療効果予測に有用であるかについて検討した。さらにその結果に基づき HIV-HCV 重複感染症例に対する Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法の治療効果の予測を行った。

B. 研究対象および方法

2005年1月1日以降、当院において Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法を導入し、12週目の投与が終了した genotype 1b 高ウイルス群のC型慢性肝炎症例の中で、治療開始前、治療開始3日目、1、2、4、

12 週目の血清が保存されていた症例を解析の対象とした。Peg-IFN α 2b とリバビリンは体重あたりの標準投与量とした。治療中、貧血・白血球・血小板の減少に応じて適宜投与量の減量を行った。1 年間の治療終了症例はまだないため、効果判定は治療 12 週目の HCV-RNA 定性の陰性化もしくはウイルス量の 2log 以上の減少症例を EVR、それ以外を NEVR として判定した。HCV コア抗原量の測定は、治療開始前、治療開始 3 日目、1、2 週目の血清を用い CLEIA 法により行った。

C. 研究結果

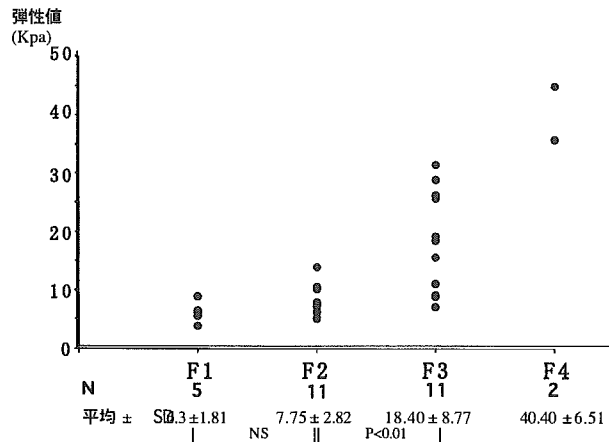
対象となった 45 症例を表 1 にまとめる。36 症例が EVR、9 症例が NEVR であった。EVR 症例と NEVR 症例の間に、年齢、男女比、ALT 値、血小板数に有意な差は認められなかった。組織学的検討においては、NEVR 症例の方が F3、F4 の進展症例が有意に多かった。HCV 量をコア抗原量を用いて検討すると、有意差はないものの EVR 症例の方にウイルス量が多い傾向を認めた。

表 1 対象症例

	Total (n=45)	EVR (n=36)	NEVR (n=9)	P value
年齢	56.1 \pm 2.8	55.8 \pm 3.2	57.2 \pm 6.7	p=NS
男：女	26:19	22:14	4:5	p=NS
コア抗原量 (fmol/L)	4667 \pm 1155	4976 \pm 1393	3433 \pm 1333	p=NS
F1:F2:F3:F4	12:18:11:1	11:17:6:0	1:1:5:1	p<0.05
ALT (IU/l)	103 \pm 31	97 \pm 35	128 \pm 71	p=NS
血小板数 ($\times 10^4$ /ml)	15.6 \pm 1.6	16.4 \pm 1.7	12.7 \pm 3.5	p=NS

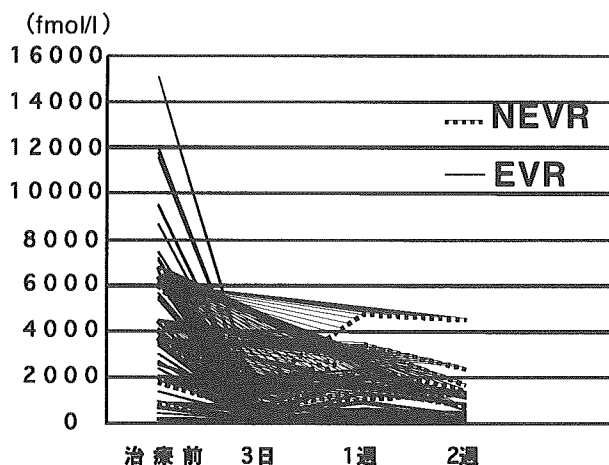
肝組織像における線維化の進展の度合いは、IFN 治療の有効性を予測する重要な因子の一つと考えられる。しかし、HIV-HCV 重複感染症例の多くが血友病である我が国においては肝生検を行い、組織学的評価を行うことは困難である。そこで、非侵襲的に肝臓の弾性度が測定できるエコーセンス社のエラストメーター (FibroScan502) を用い、肝生検による組織学的評価と比較検討を行った (図 1)。さらに症例数を増やして検討する必要があるが、F1・F2 と F3・F4 との間には弾性値に有意差を認めており、IFN 治療が効きやすい F1・F2 と効きにくい F3・F4 症例を弾性値から判別出来る可能性が示された。

図 1 肝線維化と弾性値



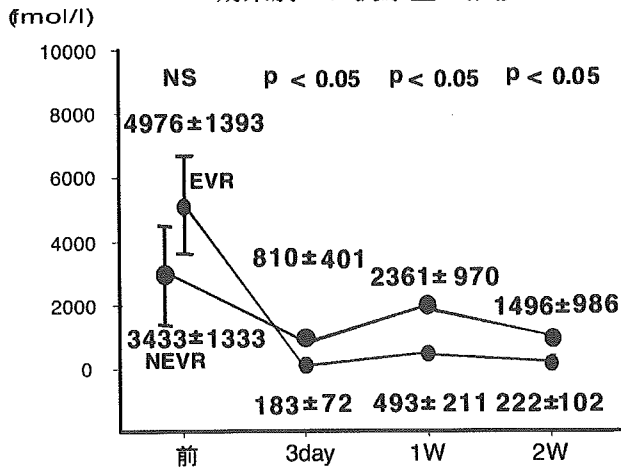
Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法導入症例を対象に、治療開始早期の血中コア抗原の動態を解析することにより、治療効果を予測できるか否かの検討を行った。治療前、治療開始 3 日目および 1、2 週後の血清を用い、治療開始早期のコア抗原を測定し、その動態を図 2、3 に示した。

図 2 Peg-IFN+リバビリン治療効果別コア抗原量の推移



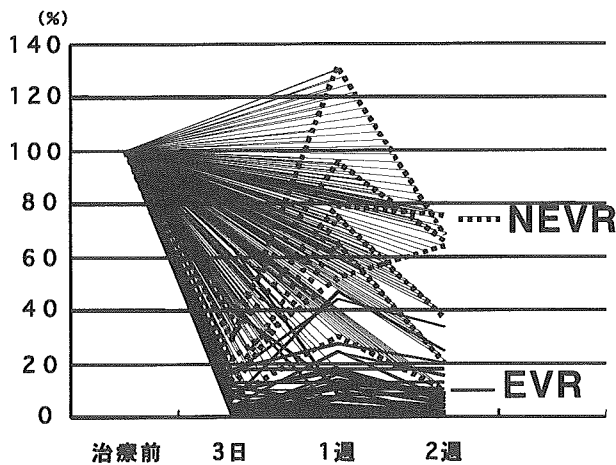
HCV 量は Peg-IFN 初回投与後急速に減少し、3 日目には 1log ないし 2log 程度の減少を示す症例が多かった。その後 1 週間目 (2 本目の Peg-IFN 投与前) に再度上昇した後、2 週目以降は徐々に減少傾向を示した。HCV コア抗原量の治療に伴う推移を EVR 群と NEVR 群間で比較すると、治療開始前のコア抗原量に両群間で有意差は認めないが、3 日目、1 週間目、2 週間目では EVR 群の方が有意に低値を示した。

図3 Peg-IFN+リバビリン治療
効果別コア抗原量の推移



治療前の HCV コア抗原量を 100%として、各測定ポイントでの減少率を図4に示すが、EVR群では1週間目での再上昇がそれほど大きくないことが認められた。一方、NEVR群では投与3日目では50%以下に減少しているものの、1週間目での再上昇が著しいことが明らかとなった。

図4 Peg-IFN+リバビリン治療
効果別コア抗原量の減少率



検討症例数が少ないため、これらの結果のみで結論を出すことは出来ないが、1週間目 (Peg-IFN 一回投与後1週間後で、二回目投与前) のコア抗原量が 1000 fmol/L 以上では NEVR 群になる可能性が高く、同じ1週間目のコア抗原量が投与前の50%以上の場合は NEVR 群になる可能性が高いことが示された。このように投与開始1週間目のコア抗原量が重要であり、その絶対量かもしくは投与前の値と比較することにより、EVRになるか NEVRになるかの予測が可能であり、つまり治療効果予測が出来る

可能性が示された。しかし、検討症例数が少ないため、さらなる症例数の集積による検討が必要である。

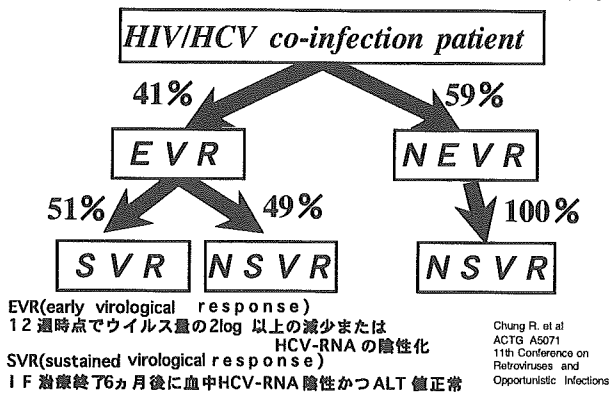
当院において HIV-HCV 重複感染者の治療に Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法が導入されてまだ日が浅い。症例数も少ないため、HCV 単独感染者に併用療法を行ったときに認められる HCV コア抗原の動態と同じコア抗原の変動が、重複感染者に対し治療を行った時に見られるかは明らかでなく、治療早期のコア抗原の測定が早期治療効果予測に有用となり得るかを明らかにするためには、今後の症例の積み重ねが必要である。

D. 考察

C 型慢性肝炎に対する治療の最終目標は肝炎ウイルスの完全排除である。その結果、肝炎の終焉と線維化の抑制による肝硬変への進展阻止、さらには肝発癌の阻止が期待できる。肝炎ウイルスの排除が期待できる唯一の治療として 1992 年に始まった IFN 療法は、ウイルス排除率 30~40%と決して満足できるものではなかった。第二世代の IFN 治療として 2001 年 12 月に始まった IFN +リバビリン併用療法、さらには 2004 年 12 月より開始された Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法に期待するところが大きい。

HIV-HCV 重複感染 C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の有効性は、一般の C 型慢性肝炎に対する治療成績に比較すると低いといわれている。Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法においても同様と考えられている。一方、IFN 治療は長期にわたる治療であり、しかも治療には多くの副作用を伴う。HIV-HCV 重複感染者ではさらに副作用の出現頻度も多く、程度も強いとされている。当院においても、高度の下痢が出現し、さらに好中球の減少が著明なため、G-CSF を投与しても十分な治療が出来ない症例を経験している。このように治療に伴う負担と治療効果の限界から考えると、治療早期に効果を正確に予測し、無効が予測される症例は治療中止を判断することも重要である。そのためにも早期の治療効果予測を可能とする指標が必要とされる。治療効果の指標として EVR の考え方が導入されている (図5)。

図5 PEG-IFN α 2b+ribavirin併用療法の治療効果



HCV 単独感染者に対する治療では、76%が EVR、そして、その 80%が SVR になるとされており、HIV-HCV 重複感染者に対する治療の困難さがしめされている。ここで示されているように NEVR 群から SVR になる可能性はきわめて低いと考えられ、多くの報告では NEVR 症例では治療中止を検討されている。従って NEVR 群になることが治療早期に確実に予測できることは、副作用が高度な症例の場合、治療の継続を早期に検討する意味でも重要であると思われる。

今回、治療早期の HCV コア抗原を測定することにより、治療開始初期に効果予測をおこなうことが出来る可能性を示した。

慢性肝炎から肝硬変、肝癌への急速な進行がより重大な問題として注目されるようになった HIV-HCV 重複感染者における C 型肝炎の治療の向上を図るためには、豊富な症例における検討が可能な一般の C 型慢性肝炎の治療での治療成績の向上を図り、その結果を速やかに HIV-HCV 重複感染者の治療に導入することにあると思われる。

E. 結論

慢性肝炎から肝硬変、肝癌への急速な進展がより重大な問題として注目されるようになった HIV-HCV 重複感染者における C 型肝炎の治療成績の向上と効率よい治療を行うためには、早期に治療効果を予測する事が重要である。その目的のために HCV の治療早期の動態をコア蛋白を用いて知ることが有用と考えられる。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

論文発表：なし

学会発表：第 59 回国立病院総合医学会

第 86 回日本消化器病学会

九州支部例会

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

論文発表：なし

学会発表：なし

G. 知的所有権の出願・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

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

III. 研究成果の刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
茶山一彰, 大石和佳, 今村道雄	慢性肝炎治療薬の 選び方と使い方.	茶山一彰	慢性肝炎治療 薬の選び方と 使い方	南江堂	東京都	2005 年	1-137
伊与田賢 也 結城暢 一 山本佳 司 加藤道 夫	急性肝炎の診断と 治療(各論): (2) B型急性肝炎とB型 慢性肝炎急性増悪	林 紀夫	ウイルス性肝 炎	最新医学 社	大阪	2005	80-87
髭修平	E型肝炎ウイルス 感染症	白鳥康史	ウイルス肝炎 update	中外医学 社	東京	2005	142-150
髭修平	肝炎ウイルス以外 のウイルスによる 急性肝炎	千葉勉、 井廻道夫	消化器疾患診 療実践ガイド	文光堂	東京	2005	622-624
髭修平	肝エキノコックス 症	小俣政男、 千葉勉	専門医のため の消化器病学	医学書院	東京	2005	358-361

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
<u>Koike K</u> , Moriya K	Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH	J Gastroenterol	40	329-336	2005
<u>Koike K</u>	Steatosis in chronic hepatitis C: fuel for overproduction of oxidative stress?	J Gastroenterol	40	664-665	2005
Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, <u>Koike K</u>	Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression	J Hepatol	43	757-763	2005

<u>Koike K</u>	Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies	Clin Gastroenterol Hepatol	3	S132-S135	2005
<u>Koike K</u>	Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH	Hepatol Res	33	145-150	2005
Saito R, Misawa Y, Moriya K, <u>Koike K</u> , Ubukata K, Okamura N	Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	J Med Microbiol	54	1037-1041	2005
<u>Koike K</u>	Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance	Intervirology	49	51-57	2006
<u>Koike K</u> , Miyoshi H	Oxidative stress and hepatitis C viral infection	Hepatol Res	34	65-76	2006
<u>Koike K</u>	Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue	J Gastroenterology			2006 in press
Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, <u>Koike K</u> , Kimura K, Oka S	<i>Gag</i> substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication.	Virus Res	Feb 3	Epub ahead of print	2006
Koike K	. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling	Hepatol Res			2006 in press
Koike K	Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways.	J Gastroenterol Hepatol			2006 in press.
Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Kokudo N, Makuuchi M.	Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation..	Clin Transplant	19	769-772	2005

Sugawara Y, Makuuchi M.	Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience.	Clin Gastroenterol Hepatol.	3(10 Suppl 2)	S122-14	2005
Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Akamatsu N, Togashi J, Makuuchi M.	Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation?	Transpl Int	18(10)	1147-5	2005
Sugawara Y, Makuuchi M.	Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis?	J Hepatol	42(4)	472-5	2005
Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, <u>Kikuchi Y</u> , Takahashi T, Kimura S, Oka S; HIV/Influenza Vaccine Study Team	Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients	J Acquir Immune Defic Syndr	39	167-173	2005
Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, <u>Kikuchi Y</u> , 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	319	1322-1326	2004
Honda T, Toyoda H, Hayashi K, Katano Y, Yano M, Nakano I, Yoshioka K, Goto H, Yamamoto K, <u>Takamatsu J.</u>	Ribavirin and use of clotting factors in patients with hemophilia and chronic hepatitis C.	JAMA	293(10)	1190-1192	2005
Toyoda H, Honda T, Katano Y, Goto H, <u>Takamatsu J.</u>	Clearance of GB virus C during highly active antiretroviral therapy and course of HIV disease progression in HIV-infected patients with hemophilia.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	24(9)	645-646	2005
Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, <u>Takamatsu J.</u>	Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of	Journal of Thrombosis and Haemostasis.	4(2)	469-470	2006

	bleeding in patients with hemophilia by ribavirin.				
<u>Yotsuyanagi H</u> , Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S; Japanese Acute Hepatitis B Group.	Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan.	J Med Virol	77	39-46	2005
<u>Naohiko Masaki</u> , Masatoshi Imamura, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka	Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus	Hepatol Res			2006 <i>In press</i>
Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, <u>Hige S</u> , 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(5)	616-619	2005
Natsuizaka M, <u>Hige S</u> , 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(2)	154-159	2005
Yuki N, Matsumoto M, Tadokoro K, Mochizuki K, <u>Kato M</u> , Yamaguchi T	Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C	J Hepatol	44	302-309	2006
Noguchi C, Ishino H, Tsuge M, Fujimoto Y, Imamura M, Takahashi S, <u>Chayama K</u>	G to A hypermutation of hepatitis B virus	Hepatology	41(3)	626-33	2005

Tsuge M, Takaishi H, Hiraga N, Noguchi C, Oga H, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, <u>Chayama K</u> , Tateno C, Yoshizato K.	Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus.	Hepatology	42	1046-54	2005
Takahashi S, <u>Chayama K</u>	Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	Aug;20(8)	1141-2.	2005
小池和彦.	潜伏感染の発見時対応と発症要因 ／治療の現況 C型肝炎	臨床と微生物	32	41-46	2005
小池和彦	C型肝炎	臨床と微生物	32(1)	41-46	2005
小池和彦	AIDS/HIV-1感染症とウイルス肝炎	医学のあゆみ	213 (10)	886-890	2005
小池和彦	C型肝炎と糖尿病	糖尿病	48 (4)	246-248	2005
四柳、小池	HCVのウイルス学	The Journal of AIDS Research	7(1)	3-6	2005
四柳 宏、小池和彦	抗ウイルス薬治療のポイント：C型 肝炎	Mebio	23	24-31	2005
小池和彦	代謝疾患としてのC型肝炎	総合臨床	54 (3)	491-494	2005
三好秀征、小池和彦	酸化ストレスとミトコンドリア	臨床消化器 内科	20 (4)	20 (4)	2005
小池和彦	肝炎ウイルス（E型肝炎ウイルスを 含めて）	感染制御	1 (3)	264-268	2005
小池和彦	ウイルス肝炎治療の到達点	公衆衛生	69 (10)	798-802	2005
小池和彦	HIV-1感染症とC型肝炎	医療	59 (12)	658-662	2005
小池和彦	C型肝炎は糖尿病発生に関与するか	Medical Practice	23(1)	115-116	2006

小池和彦	C型肝炎ウイルスと肝発癌	分子細胞治療	4 (5)	24-29	2005
菅原寧彦、幕内雅敏、塚田訓久、小池和彦	HIVとHCV重感染における肝移植	日本エイズ学会誌	7	11-13	2005
龍野桂太、奥川周、塚田訓久、太田康男、小池和彦	診断するまでに時間を要したHIV感染症の症例	Medicina	42	1090-1093	2005
小池和彦	感染症-総論. 人体の構造と機能及び疾病の成り立ち 各論II	南江堂		195-202	2005
小池和彦	C型肝炎ウイルスの感染が心配です	今日の健康	212	142	2005
小池和彦	HIV感染症とC型肝炎	医療 (国立医療学会誌)	59	658-662	2005
曾我部進、橋野聡、小野澤真弘、守田玲菜、太宰昌佳、夏井坂光輝、小野雄司、泉山康、中馬誠、近藤健、髭修平、大野稔子、渡部恵子、石津明洋、浅香正博.	HIV・HCV重複感染の治療経過中、急速に致死的肝不全を来した血友病Aの1例	日本エイズ学会誌	7(1)	37-42	2005
髭修平、中馬誠、山本洋一、夏井坂光輝、中西満、浅香正博	B型慢性肝炎の治療に伴うウイルスマーカーの変動	臨床消化器内科	20(5)	607-611	2005
髭修平、小原俊央、中西満、小川浩司、中馬誠、浅香正博	B型肝炎ウイルスのprecoreおよびcore promoter領域の変異と臨床的意義	臨床消化器内科	20(10)	1445-1449	2005
髭修平、小原俊央、中西満、小川浩司、中馬誠、浅香正博	C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と2' -5' オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) の変動.	臨床消化器内科	20(13)	1849-1854	2005
加藤道夫	アデホビル	臨床消化器内科	20	613-620	2005

加藤道夫	B型慢性肝炎治療の最前線 インターフェロン療法	総合臨牀	54	541-547	2005
金子 晃 久保光彦 渡辺晋一郎 東谷光庸 山本守敏 巽 信之 中間昭弘 尾下正秀 片山和宏 井上敦雄 春名能通 吉原治正 久保田真司 三田英治 鈴木都男 加藤道夫 脇岡泰三 萩原秀紀 平松直樹 林紀夫	原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate療法の有効性と問題点	肝臓	46	200-207	2005
加藤道夫	B型慢性肝炎の病態をどう把握し、治療方針を立てるか？	Medical Prctice	23	51-55	2006