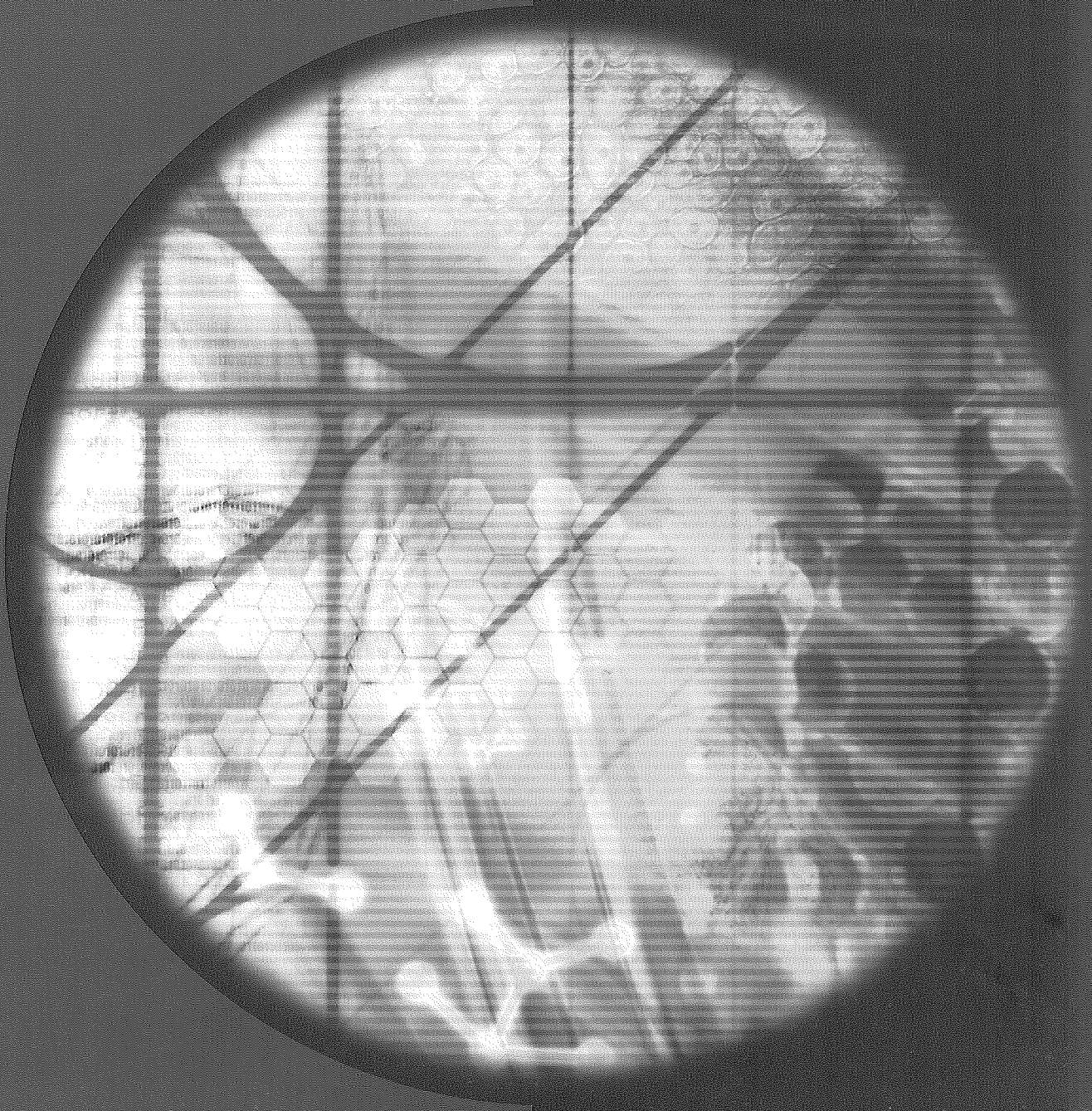


厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# HIV感染症に合併する 肝疾患に関する研究

平成15-17年度  
総合研究報告書



主任研究者 **小池和彦**  
東京大学 感染症内科 教授

平成18(2006)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～17年度 総合研究報告書

主任研究者 小池 和彦

平成18（2005）年3月

## まえがき

多剤併用抗レトロウイルス療法(HAART)が登場して以降、HIV感染者の予後は格段に改善してきている。これに伴い従来に比べて、HIV感染者の死因も大きく変化してきている。AIDS関連死(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、AIDS非関連死が約半数となっている。欧米からの報告によれば、AIDS非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であると報告されている。我が国においても全く同様の傾向が見られ、ここ数年は肝疾患、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のが現状である。この様に、HIV感染者に合併した慢性HCV感染症をどの様に治療していくかということが最大の懸案事項であり、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おり、その対策を考えていかななくてはならない状況になってきている。

本研究班は、以上のような事実を踏まえ、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。今年度で3年計画を終了することとなったが、班員の先生方の奮闘努力によって多くの成果が得られた。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。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がやや低い傾向があるが、リバビリン併用ペグ・インターフェロンを中心とした抗HCV薬投与は、投与量を増加するのは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。HIV・HCV重複感染症例におけるインターフェロン投与時の動態を見ても、HCV単独感染例に比してHCV減少のフェイズに大きな違いは存在せず、投与前のHCV量が著しく多いだけであるという事実も、リバビリン併用ペグ・インターフェロンの長期投与を支持するものである。一方、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は、当班において、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。

未筆ではございますが、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ます。

平成18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15～17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 (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 講師
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 ..... 23  
小池 和彦 ほか
2. HIV 感染者に対する生体部分肝移植 ..... 35  
菅原 寧彦 ほか
3. HIV/HCV 重複感染血友病患者における PEG-IFN+RBV の治療成績 ..... 38  
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および  
HCV・HIV 共感染血友病患者に対する PEG インターフェロン  $\alpha$ -2a と  
リバビリン併用投与による治療研究 ..... 59  
西田 恭治
5. 凝固障害患者における Occult HBV infection 及び凝固障害を合併した  
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 ..... 73  
高松 純樹 ほか
6. 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 ..... 81  
四柳 宏
7. HIV 感染合併 C ..... 84  
森屋恭爾
8. HIV 感染者に重複感染する肝炎ウイルスの genotype の検討 ..... 89  
髭 修平
9. HIV/HCV 重複感染血友病患者における肝線維化の評価ならびに  
その進展に及ぼす HAART の影響 : FibroScan を用いた検討 ..... 95  
正木 尚彦

10. HIV/HCV 重複感染例の病態とインターフェロン治療成績 .....	101
加藤 道夫	
11. HIV/HCV 重複感染に対して生体肝移植後肝不全で死亡した症例および 慢性肝不全で死亡後した症例に関する臨床病理学的検討 .....	105
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ペグインターフェロン $\alpha$ 2b + リバビリン併用 療法中の HCV 動態 .....	114
酒井 浩徳	
III. 研究成果に関連した刊行物 (総説抜粋) .....	119



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 感染患者の死亡のうち AIDS 非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 感染症に対する治療法を確立することが必要である。まず、実態を把握するために、エイズ拠点病院にアンケート調査を行なったところ、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。次いで、エイズ拠点病院である当班員の 7 施設において HIV・HCV 重複感染症 322 例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。その結果、HIV・HCV 重複感染症例のうちの約 90% の症例で HCV 量が高値 ( $\geq 100$  KIU/ml) であること、総ビリルビンが 2.0 mg/dl を越える進行肝硬変が 26 例、3.0 mg/dl を越える例で肝移植の対象となる症例が 10 例以上存在することが明らかになった。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た。Sustained virological response が得られた例は、42 例中 15 例 (36%) であり、HCV 単独感染症の場合に比して治療効果は低い傾向があるが、一定の効果はあげている。HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン 2005 年版を作成、出版した。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。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・講師)

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)



## 1. 研究目的

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。最近の複数の統計によると、HIV感染患者の死亡のうち、AIDS関連死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関連死の多くが慢性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HCV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。

## 2. 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。
- 2) HIV 感染症に合併する C 型肝炎に対するリバビリン併用（ペグ）インターフェロン(IFN)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。

## 3. 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。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 7 施設において HIV・HCV 重複感染症 322 例の肝疾患進展度の実態調査を行なった。その結果、HIV・HCV 重複感染例のうちの約 90%の症例で HCV 量が高値( $\geq 100$  KIU/ml)であることが判明した HCV 単独感染では 72%)。さらに、総ビリルビンが 2.0 mg/dl を越える進行肝硬変が 26 例、3.0 mg/dl を越える例で肝移植の対象となる症例が 10 例以上存在することも明らかになった。また、平均 8.5 年間の観察期間で、アルブミン値は平均  $0.17 \pm 0.52$  g/dl 低下、ビリルビン値は平均  $0.16 \pm 0.7$  mg/dl 上昇し、慢性肝炎（肝硬変）の進展を示したが、血小板数は平均  $2.6 \pm 6.4 \times 10^4 / \mu l$  上昇していた。HCV 単独感染症の場合とは異なり、血小板数は慢性肝炎の進行の目安としては使用できないことが明らかになった。

また、非観血的な慢性肝炎進行度の指標

として超音波にて肝の硬度を測定する Fibroscan® を用いてパイロットスタディを行なった。血液凝固異常の合併が多く、肝生検が施行し難い例の多い HIV・HCV 重複感染症例における慢性肝炎進展度の推定に極めて有用と思われる。

2) HIV 感染症合併慢性 C 型肝炎に対して、リバビリン併用 PegIFN 療法を実施している。Sustained virological response が得られた例は、42 例中 15 例 (36%) であり、HCV 単独感染症の場合に比して治療効果は低い傾向がある。血小板値の低い例が多いため、部分脾塞栓 (PSE) を施行後に PegIFN 治療を行なう試みも行なわれている。

3) HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン 2005 年版を作成、出版した。Web 上もエイズ予防情報ネット <http://api-net.jfap.or.jp/> 等で閲覧可能である。

4) HIV 感染例への B 型肝炎重複感染予防のため、HB 及び HA ワクチンの投与を施行中である。

5) 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。これまでに、班員の施設において HIV・HCV 重複感染症の 7 例で肝移植が施行された。また、班員以外の施設で 2 例の生体肝移植が施行された。

6) 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。

#### 4. 考察

HIV・HCV 重複感染例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 型肝炎に対するリバビリン併用 PegIFN 療法の治療成績は HCV 単独感染症に比してやや低めである。通常慢性 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。投与時のウイルス動態は HCV 単独例と大差が無いとされ、より長期間の投与が必要と思われる。リバビリン併用 48 週間治療後に更に PegIFN のみの追加投与を 48 週間行なうスケジュールで治療を開始している。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。

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。これまでに 7 例に移植が施行された。うち 3 例では、残念ながら不幸な転帰をとった。CD4 リンパ球数が移植適応の目安であると考えられるが、「手術直前の CD4 数の減少速度」を考慮に入れる必要がある。

#### 5. 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。

## 6. 健康危険情報

なし

## 7. 研究発表

### 1. 論文発表

英文

- 1) 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.
- 2) 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* 2003;38:820-828.
- 3) Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y. Proteasome activator PA28g-dependent nuclear retention and degradation of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 2003;77:10237-10249.
- 4) 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* 2004;39:563-569.
- 5) 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* 2004;126:840-848.
- 6) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? *Gastroenterology* 2004;127:1280-1281.
- 7) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005;40:329-336.
- 8) Koike K. Steatosis in chronic hepatitis C: fuel for overproduction of oxidative stress? *J Gastroenterol* 2005;40:664-665.
- 9) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol* 2005;43:757-763.
- 10) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005;33:145-150.
- 11) Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S132-S135.
- 12) Saito R, Misawa Y, Moriya K, Koike K, Ubukata K, Okamura N. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med Microbiol*

- 2005;54:1037-1041.
- 13) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirol* 2006;49:51-57.
  - 14) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
  - 15) Nukui Y, Tajima S, Kotaki A, Ito M, Takasaki T, Koike K, Kurane I. Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia. *Emerg Infect Dis* 2006;12:343-346.
  - 16) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006 in press.
  - 17) Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura K, Oka S. *Gag* substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virus Res* 2006 Feb 3; [Epub ahead of print]
  - 18) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2006 in press.
  - 19) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 in press.
  - 20) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006 in press.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) Koyama K, Fukunishi I, Kudo M, Sugawara Y, Makuuchi M. Psychiatric symptoms after hepatic resection. *Psychosomatics* 2003; 44:86-7.
  - 24) 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
  - 25) 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.
  - 26) Makuuchi M, Sugawara Y. Living-donor

- liver transplantation using the left liver, with special reference to vein reconstruction. *Transplantation* 2003; 75: S23-24.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Alexithymia characteristics before and after living donor transplantation. *Transplantation Proc* 2003;35:296.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Fukunishi I, Sugawara Y, Makuuchi M, Surman OS. Pain in live donors. *Psychosomatics* 2003; 44:172-3.
- 34) 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.
- 35) Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N Living donor liver transplantation in adults –Tokyo University experience *JHBPS* 2003;10:1-4.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Hirata M, Sugawara Y, Makuuchi M. Living-donor liver transplantation at Tokyo University. Clin Transplants 2003;215-219.
- 42) 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
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Makuuchi M. Arterial anatomy unsuitable for a right liver donation. Liver Transpl 2003;9: 1116-7.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation -experience of 92 cases Transplantation Proc 2003;35(8):2981-2982
- 52) Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Refractory acute rejection in a living related liver transplantation. Hepatogastroenterol 2003;50(54):

- 2192-3.
- 53) 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.
- 54) 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 .
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic arterial anatomy for



- right liver procurement from living donors. *Liver Transpl.* 2004;10(1):129-133.
- 65) Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl.* 2004;10(1):65-70.
- 66) 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;10(4):541-547.
- 67) 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;10(6):715-720.
- 68) Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M. Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation. *Yonsei Med J.* 2004;45(6):1076-1088.
- 69) 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.* 2005;19:769-772.
- 70) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(10 Suppl 2):S122-124.
- 71) 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.* 2005;18(10):1147-1151.
- 72) Sugawara Y, Makuuchi M. Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis? *J Hepatol* 2005;42(4):472-475.
- 73) 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
- 74) 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
- 75) 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
- 76) Katakura Y, Yotsuyanagi H. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol.* (in press)
- 77) Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S,

- Matsui T, Suzuki Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: a candidate marker for predicting the response to interferon therapy. *Intervirology*. 2003;46:56-65.
- 78) 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.
- 79) 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
- 80) 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
- 81) Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, Kikuchi Y, 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*. 2005; 39: 167-173.
- 82) 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 ;319:1322-1326.
- 83) 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;37:943, 978-979.
- 84) 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; 37: e109-11.
- 85) Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, Oka S. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naive patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol*. 2003; 27: 252-62.
- 86) Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:488-490.
- 87) Liu H.F, Teng C.W, Fukuda Y, Nakano I, Hayashi K, Takamatsu J, Goubau P, Toyoda H. A novel subtype of GB virus C/hepatitis

- G virus genotype1 detected uniquely in patients with hemophilia in Japan. *J Med Virol* 71: 385-390, 2003
- 88) 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
- 89) Honda T, Toyoda H, Hayashi K, Katano Y, Yano M, Nakano I, Yoshioka K, Goto H, Yamamoto K, Takamatsu J. Ribavirin and use of clotting factors in patients with hemophilia and chronic hepatitis C. *JAMA* 2005;293(10): 1190-1192
- 90) Toyoda H, Honda T, Katano Y, Goto H, Takamatsu J. 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.* 2005;24(9): 645-646
- 91) Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J. Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(2):469-470
- 92) Onozawa M, 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* 2005 ; 79: 616-619.
- 93) 2) Natsuzaka 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* 2005 ; 12: 154-159.
- 94) 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, Hige S, Ohno T, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan. *Hepatology Research.* 2004 ; 30 : 199-203.
- 95) 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. *Digestive Diseases and Sciences* 2003 ; 48 : 821-823.
- 96) Ohnishi S, Hatanaka K, Nakanishi M, Hige S, Asaka M, Takizawa Y. Acute hepatitis with *Salmonella paratyphi A* and hepatitis E virus coinfection. *J Clinical Gastroenterology* 2003 ; 37 : 350-351.
- 97) Masaki N, et al. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus.

- Hepatol Res (*in press*).
- 98) 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. *Hepatol Res*.28 : 73-78, 2004
- 99) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsuji 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, Hruna Y, Mita E, Suzuki K,Harashi N : The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res*.29 : 142 –147, 2004
- 100) 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 Gastroenterol*.39:1189-1195,2004
- 101) 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
- 102) 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*. 2004; 7: 558-565.
- 103) 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
- 104) 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.
- 105) Takahashi S, Chayama K. Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20(8):1141-2.
- 106) 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.
- 107) 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.
- 108) Natsuzaka 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.
- 109) 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.
- 110) 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
- 111) 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
- 112) 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