

て若年で肝硬変に至る症例があり早期のウイルス駆除が必要とされる。ALT 正常例に対する IFN 治療の適応に関しては一定の見解が得られていないのが現状である。特に HIV 合併患者においては IFN 治療の治療効果が低く問題となっている。そこで今回われわれは genotype1 型および genotype2 型の高ウイルス量に対する IFN とリバビリン併用療法において投与前の ALT 値が正常例と上昇例とのウイルス学的効果の違いについて検討した (H17 年度)。

## B. 方法

名古屋大学医学部附属病院にて定期的に follow up されている HBs 抗原陰性の血友病患者 43 例を対象とした。HBs 抗体は CLIA 法 (chemiluminescence immunoassay)、HBc 抗体は RIA 法 (enzyme immunoassay) で測定した。HBV DNA の検出は S 領域・C 領域・X 領域の 3 カ所において nested touchdown PCR にて検出を行い、検出された例には southern hybridization を行って存在を確認した。S 領域・C 領域の双方の PCR とも陽性だった症例は occult HBV infection 陽性と判断した。また S 領域・C 領域のいずれか一方のみで PCR 陽性だった症例では X 領域の PCR を追加し、陽性であれば HBV DNA 陽性と判断した (Cacciola et.al N Engl J Med 1999;341:22-6) (H15 年度)。

名古屋大学附属病院および関連施設において IFN (24 週以上) + リバビリン療法が開始された 421 例を対象とし、投与終了後 6 カ月経過観察が可能であった 271 例のうち

IFN48 週の長期投与を除く 214 例を検討した。また凝固系障害者に対する IFN 単独治療 (HIV 陰性患者) 39 人と IFN 単独治療 (HIV 陽性患者) 8 人の治療成績と HIV 陽性患者 24 例を検討した (H16 年度)。

名古屋大学附属病院および関連施設において IFN  $\alpha$  2b : 600~1000 万単位 (2 週間連日投与後週 3 回間歇投与を 22 週以上) + リバビリン : 600~800mg 分 2/日・(24 週投与) が開始された 390 例中、投与終了後 6 カ月経過観察が可能であった 381 例を検討した。また genotype 別に ALT 正常例 (40 IU/ml 以下、治療開始前 6 ヶ月間基準値内) 16 例と ALT 上昇例 365 例を比較検討した。

また HIV 陰性の凝固系障害者に対する IFN 単独治療 39 人と IFN (PegIFN を含む) リバビリン併用療法 14 人とを比較検討。また HIV 陽性の凝固系障害者に対する IFN 単独治療 8 人と IFN (PegIFN を含む) リバビリン併用療法 5 人の治療成績を比較検討した (H17 年度)。

## C. 結果

43 例中、27 例 (62.8%) で HBs 抗体陽性、37 例 (86.0%) で HBc 抗体陽性であった。HBV DNA は 22 例 (51.2%) で検出された。S 領域で PCR 陽性であったものは 7 例で、C 領域で PCR 陽性であったものは 19 例であった。S 領域と C 領域の両方で PCR 陽性であったものは 4 例であった。S 領域・C 領域のいずれかで PCR 陽性だった症例は 18 例で X 領域の PCR を行い 18 例全例が陽性であった。HBs 抗体、HBc 抗体の有無及び HIV、HCV の重感染の有無

による HBVDNA の検出率についても検討をおこなったが有意な差は認められなかった。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。ただし、HBV DNA 陽性例では HBc 抗体価が陰性例に比し有意に高く ( $p=0.0476$ )、また HCV genotype 1 の頻度が有意に高かった ( $p=0.0230$ )。43 例中に肝硬変症例はなかった。HCV 非感染例では血清 ALT 値は正常であった。HCV 感染例で HBV DNA の陽性例と陰性例とで血清 ALT 値に差は認められなかったが、HBV DNA 陽性例を S 領域の PCR 陽性に限ると、HBV DNA 陽性例 (ALT 値:  $120.3 \pm 66.6$ ) は陰性例 (ALT 値:  $57.1 \pm 44.0$ ) よりも有意に血清 ALT 値が高かった ( $p=0.0162$ ) (H15 年度)。

214 例中 141 例が男性、73 例が女性であった。平均年齢は  $53.3 \pm 11.2$  歳、HCV genotype は 1a が 2 例、1b が 147 例、2a が 30 例、2b が 13 例、その他が 22 例であった。HCVRNA 量は平均  $663.9 \pm 377.4$  KIU/ml であった。また、初回治療が 135 例、2 回目治療は 108 例であった。併用療法使用時において著効率は total では ITT 解析において 31.3% (67/214) であった。genotype1 では 17.4% (28/161) であり。Genotype2 では 78.3% (36/46) であった。多変量解析による著効に関する有意な因子は genotype2 であること、ウイルス量が低いことであった。

Genotype 1 型における SVR 率は HCVRNA 量(KIU/ml)が 100~199 で 58.3%、200~499 で 33.3%、500~849 で 10.8%、850 以上では 5.5%であった。一方、SBR 率はそれぞれ SVR 率に 5~30% 前後の上乗せ効果があった。Genotype 2 型における SVR 率は HCVRNA 量 (KIU/ml)が 100~199 で 100%、200~499 で 76.9%、500~849 で 77.8%、850 以上では 77.8%であった。一方、SBR 率はそれぞれ SVR 率に 0~15%前後の上乗せ効果があった。SVR 例を除く症例において生化学的著効 (SBR) 群と生化学的非著効 (非 SBR) 群の比較では単変量解析では ALT 値が低いこと (SBR 群: 非 SBR 群  $62.6 \pm 53.0$  :  $98.4 \pm 64.9$ ) ( $P < 0.05$ )、血小板値が高いこと (SBR 群: 非 SBR 群  $18.0 \pm 5.0$  万 :  $14.5 \pm 4.9$  万) ( $P < 0.01$ ) であった。また F0~F2 の繊維化の程度が軽度の症例で SBR が認められる傾向があった (F0~F2/F3~F4 SBR 群: 非 SBR 群 14/1:44/20) ( $P=0.052$ )。SVR 例を除く症例において多変量解析による SBR に寄与する因子は血小板高値であった ( $P < 0.05$ )。

IFN 単独治療 (HIV 陰性患者) 39 人の平均年齢は  $33.1 \pm 10.9$ 、HCV genotype は 1a が 5 例、1b が 4 例、2a が 1 例、3a が 5 例であった。HCVRNA 量は平均  $250.4 \pm 293.4$  KIU/ml であった。IFN 単独療法では SVR 率は 48.7% (19/39) であった。

IFN 単独治療 (HIV 陽性患者) 8 人の平均年齢は  $32.0 \pm 8.4$ 、HCV genotype は 1a が 4 例、1b が 2 例、3a が 2 例であった。HCVRNA 量は平均  $338.3 \pm 272.8$  KIU/ml であった。IFN 単独療法では SVR 率は 12.5% (1/8) であった。

HIV 陽性患者 24 例では 91.7% (22/24) が

HCV 重複感染そのうち 58.3% (14/24) は HAART により HIVRNA 感度以下であった。22 例中 2 例で HAART 中に HCVRNA 自然消失がみられた。8 例に IFN 単独治療、3 例に IFN+リバビリン併用療法が行われていたが、IFN 単独療法では SVR 率は 12.5% (1/8) であった。

IFN+リバビリン併用療法は現在治療継続中である。IFN 単独療法では SBR が 2 例にみられたが、いずれも血小板値が 8.1 万と低値な症例であった (H16 年度)。

381 例中 257 例が男性、124 例が女性であった。平均年齢は  $53.4 \pm 11.2$  歳、HCV genotype は 1 型が 275 例、1 型が 91 例、その他が 6 例であった。HCVRNA 量は平均  $745.2 \pm 651.0$  KIU/ml であった。また、初回治療が 178 例、2 回目治療は 137 例であった。genotype1 において ALT 正常群 (n=9) と ALT 異常群 (n=274) 間の背景は投与時年齢、性別、血小板値、HCVRNA 値、肝生検の A 因子、F 因子に有意な違いはなかった。ALT 値は ALT 正常群で  $29.8 \pm 5.0$ 、ALT 異常群で  $99.8 \pm 92.3$  と有意な違いを認めた (P<0.0001)。1 型における著効率は ALT 正常例と ALT 上昇例では PP 解析において 50.0% (2/4)、32.8% (66/201) であり有意な差は認められなかった。ITT 解析において 22.2% (2/9)、25.5% (66/259) であり有意な差は認められなかった。

また genotype2 において ALT 正常群 (n=7) と ALT 異常群 (n=85) 間の背景は投与時年齢、性別、血小板値、HCVRNA 値、肝生検の A 因子、F 因子に有意な違いはなかった。ALT 値は ALT 正常群で  $24.4 \pm 7.1$ 、ALT 異常群で

$114.1 \pm 107.5$  と有意な違いを認めた (P<0.0001)。2 型における著効率は ALT 正常例と ALT 上昇例では PP 解析において 80.0% (4/5)、86.4% (57/66) であり有意な差は認められなかった。ITT 解析において 57.1% (4/7)、74.0% (57/77) であり有意な差は認められなかった。

ALT 正常例に投与した場合の投与終了後 6 ヶ月間に ALT 異常 (投与前の基準値の 2 倍以上、すなわち 80IU/ml 以上) となった症例は 1 型 0% (0/9)、2 型 14.3% (1/7) であり合計では 6.3% (1/16) であった。

凝固障害患者に対する IFN 単独治療 (HIV 陰性患者) 39 人の平均年齢は  $33.1 \pm 10.9$ 、HCV genotype は 1a が 5 例、1b が 4 例、2b が 1 例、3a が 5 例であった。HCVRNA 量は平均  $250.4 \pm 293.4$  KIU/ml であった。IFN 単独療法では SVR 率は 48.7% (19/39) であった。一方、IFN (PegIFN を含む) とリバビリン併用療法 (HIV 陰性患者) 14 人の平均年齢は  $45.9 \pm 10.0$ 、HCV genotype は 1a が 2 例、1b が 3 例、1b+2b が 1 例、2a+1b が 1 例、2b が 1 例、3a が 6 例であった。HCVRNA 量は平均  $687.4 \pm 467.7$  KIU/ml であった。IFN (PegIFN を含む) とリバビリン併用療法では SVR 率は 78.6% (11/14) であった。

HIV 陽性患者 24 例では 91.7% (22/24) が HCV 重複感染そのうち 58.3% (14/24) は HAART により HIVRNA 感度以下であった。22 例中 2 例で HAART 中に HCVRNA 自然消失がみられた。8 例に IFN 単独治療、8 例に IFN+リバビリン併用療法が行われていた。

IFN 単独治療 (HIV 陽性患者) 8 人の平均年齢は  $32.0 \pm 8.4$ 、HCV genotype は 1a が 4 例、1b が 2 例、3a が 2 例であった。HCVRNA

量は平均  $338.3 \pm 272.8$  KIU/ml、治療前 CD4 値は  $388.8 \pm 142.6$  であった。IFN 単独療法では SVR 率は 12.5% (1/8) であった。

IFN+リバビリン併用療法 (HIV 陽性患者) 5 人の平均年齢は  $37.8 \pm 2.8$ 、HCV genotype は 1a が 4 例、3a が 1 例であった。HCVRNA 量は平均  $849.8 \pm 583.2$  KIU/ml であった。投与前 CD4 値は  $353.8 \pm 89.6$  であり、SVR は今のところ得られていない。ただ、現在投与中の ALT 正常例の 2 例では 1 例で 8 週でのウイルスの陰性化が見られ、もう一例では治療終了時の HCVRNA 陰性化が見られていおり著効が得られるかもしれない。また 3a 型の患者の 1 人と 4a の患者は投与 12 週で HCVRNA の陰性化が認められている (H17 年度)。

#### D. 考察

今回の検討では血友病患者の半数以上で occult HBV infection が認められ、HBc 抗体価の高値および genotype 1 HCV の重感染がその予測因子となりうる可能性が示唆された。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、S 領域 PCR の陽性例では血清 ALT 値が高く、今後さらなる検討が必要であると考えられた (H15 年度)。

C 型慢性肝炎患者に対する併用療法において著効に寄与する因子は genotype 2 型、低ウイルス量であった。Genotype 1 型における SVR 率は HCVRNA 量が増加するにつれ著効率が低下していた、一方 SBR 率はそれぞれ SVR 率に 5~30%前後の上乗せ効果があった。Genotype 2 型における SVR 率は

HCVRNA 量にかかわらず約 80%であった。一方、SBR 率はそれぞれ SVR 率に 0~15%前後の上乗せ効果があった。C 型慢性肝炎患者に対する併用療法において、SBR に寄与する因子は血小板高値であった ( $P < 0.05$ )。

凝固障害患者に対する IFN 単独治療及び併用療法は C 型慢性肝炎単独患者と同等の効果が認められたが、HIV 陽性患者では成績が悪かった。HIV 陽性患者において 91.7% (22/24) と高率に C 型慢性肝炎を合併していたが、その 58.3% (14/24) は HAART により HIVRNA は陰性にコントロールされていた。HIV 陽性患者における IFN 単独療法での SBR は、症例数は少ないが血小板値には関係していなかった (H16 年度)。

Genotype 1 型において、PP, ITT 解析ともに ALT 正常例と ALT 異常例の間に著効率の有意な差は認められなかった。また、Genotype 2 型においても、PP, ITT 解析ともに ALT 正常例と ALT 異常例の間に著効率の有意な差は認められなかった。投与前 ALT 正常例に対して IFN 投与によりウイルスが陰性にならず、さらに ALT が上昇してしまうような場合が問題となるが、ALT 正常例で 16 例投与したうち 6 例が著効となり、著効とならなかった症例のうち 1 例のみで GPT が 80 以上に上昇した、この上昇した症例では数ヶ月の経過で ALT 値は改善した。

HIV を除く凝固障害を合併する C 型慢性肝炎患者に対する併用療法において IFN 単独療法では著効率は 48.7%、IFN (PegIFN を含む)・リバビリン併用療法では 78.6% と高率であり C 型慢性肝炎における効果と変わらなかった。HIV を合併した C 型慢性肝炎

患者ではCRは1例のみであり著効率は低かった。HIVを合併したALT正常例のC型慢性肝炎患者では現時点ではHCVRNAの陰性化が持続しており、今後その効果が期待される(H17年度)。

#### E. 結論

血友病患者の半数以上で occult HBV infection が認められた。S領域PCRの陽性例では血清ALT値が高く、今後検討が必要であると考えられた(H15年度)。

C型慢性肝炎症例では併用療法を行うと genotype2型では約80%の著効率がえられた。Genotype1型では著効率が低かったが、血小板値の高い症例ではSBRの上乗せ効果も得られた。HIV感染患者においてはIFN単独治療では効果が低かったため、今後PegIFN+リバビリンの併用療法での向上が期待される(H16年度)。

ALT正常例に対するIFNリバビリン併用療法では、genotypeに関わらず、ALT異常例と同様の著効率がえられた。投与終了後にALTの上昇が起こったのは16例中1例であった。HIV感染患者においてIFN単独治療及び併用療法において現時点では効果が低かったが、若年者、ALT正常例への投与を含めたPegIFN+リバビリンの併用療法の投与法の工夫により著効率が向上されることが期待される(H17年度)。

#### F. 研究発表

#### 論文発表

- 1)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
- 2)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
- 3)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
- 4)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
- 5)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

## 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

## 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

分担研究者 四柳宏 東京大学医学部附属病院感染制御部特任講師

研究要旨：インターフェロン・リバビリン併用療法のウイルス側効果規定因子に関する検討及び副作用に関する検討を Genotype 1 の症例に対する 24 週の併用療法でのウイルス学的著効率は 34.6%であった。一過性有効例は著効例に比べて治療前血清 HCV-RNA 量が平均 2.5 倍であり、ウイルスの消失時期も平均 6 週間遅れていた。投与開始 4 週後の HCV-RNA を用いた著効予測率は 78%であり、投与開始 12 週後の HCV-RNA を用いた無効予測率は 100%であった。治療期間を 48 週間に延長した場合、ウイルス学的著効率は 41.7%であった。投与開始 12 週後の HCV-RNA を用いた著効予測率は 71%であり、投与開始 12 週後の HCV-RNA を用いた無効予測率は 100%であった。従ってウイルスの消失が遅れる症例では、治療期間を延長することで治癒し得る可能性が示された。副作用に関して問診表を作成して検討したところ、脱毛 (86%)、皮膚掻痒感(86%)、息切れ(80%)、頭痛(71%)、不眠(71%)、食欲不振(66%)、皮疹(60%)、38℃以上の発熱(57%)、イライラ感 (57%)、咳(57%)などが高頻度で認められた。これらの頻度は従来の報告より高く、問診表により、副作用が高頻度で拾い上げられる可能性が示された。これらの副作用は投与開始 8 週から投与終了まで持続する傾向が認められた。副作用によってリバビリンを減量した患者が 7 名、インターフェロンを減量した患者が 2 名認められたものの、治療を副作用で中止した患者はなかった。問診票の導入は副作用による治療からの脱落を防ぐのにも有用であると考えられた。

## A. 研究目的

2001 年から行われるようになったインターフェロン・リバビリン併用療法 (24 週間) により、G1 High 症例の 20%余が治癒するようになった。しかしながら治療効果としてはまだ不十分であり、本療法の治療効果規定因子、無効例に対する対策を明らかにすることは厚生労働行政上からも重要なことと考えられる。また、併用療法には副作用も多く、こうした点に関する検討は治療効果を上げるために重要と考えられる。

本研究ではこれまで当施設で行われたインターフェロン・リバビリン併用療法施行例の解析を行い、治療効果に影響を及ぼすウイルス学的因子について検討を行った。また、副作用に関する問診票を作成し、副作用の種類・頻度に関して検討を行った。

## B. 研究方法

治療効果に関しては 2001 年から当施設において併用療法を導入された症例中、2004 年 1 月の時点で効果判定が可能であった 62 例を解析対象とした。

インターフェロン  $\alpha$ -2b (®イントロンA) は最初の 2 週間は週 6 回、その後は週 3 回の投与を合計 24 週あるいは 48 週行った。1 回投与量は、600 万単位 (G1 High の患者に対しては最初の 2 週間 1000 万単位) とした。リバビリンは体重 60kg 未満の患者では一日 600mg、60kg 以上の患者では一日 800mg の投与とした。肝機能と血清 HCV-RNA は 4 週間毎に投与終了 6 ヶ月後まで行った。

症例のうち、①再投与で難治例と考えられる症例、②60 歳以上であり、今後の再治療が困難であると考えられる症例、③肝組織の線維化が F2 以上の症

例、④血清 HCV-RNA が投与開始 4 週後では陽性だが、12 週後では陰性であり、治療期間を延長することで SVR になる確率が上がることが予想される、のいずれかを満たす 13 症例に対しては 48 週間の併用療法を行った。

副作用に関しては問診票で副作用を経時的に把握することが可能であった 33 症例 (男性 19 名、女性 14 名。29 歳-67 歳、平均年齢 53.6±11.2 歳) を対象とした。

## C. 研究結果

## (1) 治療効果

24 週間の投与は Genotype 1 の 26 例と Genotype 2 の 23 例に対して行われた。Genotype 1 の 26 例中 Sustained viral response (SVR) と判断されたのは 9 例 (34.6%)、End of treatment viral response (ETR) と判断されたのは 11 例 (42.3%)、No Response (NR) と判断されたのは 5 例 (19.1%) であった。また、Genotype 2 の 23 例中 SVR は 17 例 (73.9%)、ETR は 5 例 (21.7%)、NR 1 例 (4.4%) であった。

Genotype 1 の症例で SVR と ETR を分ける要因として投与直前の血清 HCV-RNA 量を比較した。SVR 例での HCV-RNA 量は平均 102.41KIU/ml、ETR 例の HCV-RNA 量は平均 102.81KIU/ml であり、ETR 例は SVR 例に比べて 2.5 倍であった。

SVR 例と ETR 例で血清 HCV-RNA の陰性化の時期を見たところ、SVR 例では治療開始後 3.3 週、ETR 例では治療開始後 9.6 週であり、ETR 例での陰性化時期は平均約 6 週間遅れていた。

投与開始4週後時点でのHCV-RNA消失はSVRの7例とETRの2例に認められ、Positive Predictive Valueは78%であった。また、投与開始12週後でHCV-RNAが残存している7例からはSVRは認められず、Negative Predictive Valueは100%であった。

48週間の投与はGenotype 1の12例とGenotype 2の1例に対して行われた。Genotype 1の症例におけるSVRは5例(41.7%)であった。ETRは5例(41.7%)、NRは2例(16.6%)であった。Genotype 2の症例はSVRとなった。

投与開始12週後の時点でのHCV-RNA消失はSVRの5例とETRの2例に認められ、Positive Predictive Valueは71%であり、24週投与と近似していた。投与開始12週後でHCV-RNAが残存している3例からはSVRは認められず、Negative Predictive Valueは100%であった。

また、24週の治療後、ウイルスは消失しなかったものの、ALTが正常となった例がETRの4例とNRの1例の計5例(23.7%)に認められ、治療を導入した患者の58.3%にウイルス学的あるいは生化学的著効が得られた。

## (2) 副作用

主治医の判断で治療が途中で打ち切られた1例以外の32例で治療を完遂することができた。主な副作用は以下の通りである。

表：併用療法に伴う副作用

項目	頻度
脱毛	86%
皮膚搔痒感	86%
息切れ	80%
頭痛	71%
不眠	71%
食欲不振	66%
皮疹	60%
38℃以上の発熱	57%
イライラ感	57%
咳	57%
筋肉痛/関節痛	51%
易疲労感*	51%
吐気・嘔吐	49%
動悸/胸痛	40%
口内炎*	34%
下腿浮腫	29%
味覚異常*	23%
めまい*	23%

頻度10%以上の副作用のみを記載

\*：「その他」に記載のあった副作用

これらの副作用は、インフルエンザ様症状を除くと、投与開始4週頃から出現し、8週からは同じような頻度で出現する。即ち副作用は投与期間を通し

て持続する傾向が認められた。

副作用が持続する結果患者の日常生活も妨げられており、今までと同じ生活が営めないと訴える患者が3割にのぼった。

なお、今回の対象では、リバビリンを減量した患者が7例(貧血4例、自覚症状3例)、IFNを減量した患者が2例(好中球減少1例、自覚症状1例)認められたが、32例(投与中HCV RNAが減少せず、主治医の判断で治療を中止した患者1例を除く)で治療は中止せずに継続された。

## D. 考察

Genotype 2の症例に対して24週間の併用療法を行った場合のSVRの割合は73.9%と高い。一方Genotype 1の症例に24週間の併用療法を行っても34.6%しか治癒させることはできなかった。このため本研究ではGenotype 1の症例に対する併用療法の効果を規定するウイルス側因子について、SVRとETRの症例を比較することにより検討した。

治療開始前の血清HCV-RNA量は、ウイルス排除に要する期間と相関していると考えられることから、治療効果に大きな影響を及ぼすと考えられる。我々の症例でもETRの症例における血清HCV-RNAはSVRの症例の2.5倍であり、ウイルス排除に要する時間も6週間長かった。従って治療前のHCV-RNA量は併用療法の効果を規定する大きな因子であることが確認された。

併用療法中のHCV-RNAの減衰は、ウイルス増殖阻止を主として反映する投与開始後1-2日の1st phaseと、感染肝細胞からのウイルス排除を主として反映する2nd phaseに分けられる。インターフェロン・リバビリン併用療法でC型慢性肝炎が治癒する機序の詳細は不明だが、血中HCV-RNA消失以後も十分な期間治療が継続されることが治癒の必要条件と考えられる。治療期間を24週から48週に延長することにより、HCV-RNAの消失が4週から12週の間起こった症例での治癒率が上昇した事実からは、併用療法の期間を延長することにより、治癒率をさらに上昇させることができる可能性が示された。

併用療法の副作用は、国内臨床試験の結果が発表されている。今回判明した副作用の頻度はインフルエンザ様症状に関しては、臨床試験時と大差はないが、皮膚症状や精神症状、消化器症状の頻度が高くなっている。これは問診票という手段をとっているため、副作用が高頻度に拾い上げられたことが原因と考えられる。

今回の検討では医師が治療無効と判断し、中止した例を除いては、治療脱落例は認められなかった。治療の対象が67歳までであったことも原因の一つではあるが、問診票により副作用を早期に把握することが可能になったこと、問診票の導入により、医師・患者・看護師が患者の苦痛を共有できるようになったことが、治療のコンプライアンスを上げたと考えられる。

今回の調査では問診票の項目に上がっていなかったが、記載のあった項目や、頻度は低いが重篤な副作用につながる可能性のある項目が含まれてい



た。こうした項目を加え、新しい問診票を作成した。問診票にC型慢性肝炎の治療に関する解説を加え、冊子とした。この冊子を用いて、PEG-IFN製剤使用時の副作用について検討中である。

併用療法はインターフェロン単独療法に比べて副作用が強く、医療経済的側面からも、治療期間を無期限に延長させることは非現実的である。Biochemical Response (BR)が23.7%の症例で得られたことを考えると、BRを目標として治療を行うことも重要と考えられ、BRを規定する因子についても今後検討を要すると考えられた。

#### E. 結論

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の効果は難治例であるGenotype 1の症例に対しても半数以上の症例に効果があることが判明した。適切な治療期間を設定することで有効率はさらに上昇する可能性がある。また、併用療法は高率に副作用を伴う。問診票の導入は副作用による治療からの脱落を防ぐのに有用であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 本館教子、阿久津マリ子、鈴木征子、吉川喜美枝、陣田泰子、四柳宏、鈴木通博、伊東文生. 問診票を用いたC型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法の副作用に関する検討. 聖マリアンナ医科大学雑誌 32:461-469, 2004

#### 2. 学会発表

1) 四柳宏 シンポジウム C型慢性肝炎の診断と治療 第17回日本エイズ学会 2003年神戸

2) 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 浦安市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

## HIV 感染合併 C 型肝炎の病態への介入

分担研究者： 森屋恭爾 東京大学医学部（病）・講師

研究要旨： C 型肝炎ウイルス(HCV)感染は慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと到る一連の事象以外に、脂肪肝ならびに脂質代謝異常、糖代謝異常といった代謝異常を引き起こし、肝発癌等の病態への影響も示唆されている。私たちは、マウスモデルを用いて、C 型肝炎では脂質や糖の代謝異常が発生することを示してきた。この動物モデルでは、炎症不在下に酸化ストレス産生が増加しており肝発癌に関与しているが、この酸化ストレス発生はミトコンドリアの機能異常によることが推察されている。今回私たちは、ミトコンドリア保護作用をもつ Tacrolimus (FK506)を HCV コア遺伝子発現トランスジェニックマウスに投与し、脂質代謝、糖代謝および酸化ストレス産生への影響を検討した。3ヶ月間の Tacrolimus の投与によって、コアマウスにおける肝脂肪化、インスリン抵抗性は著明に改善された。また、低容量の Tacrolimus によっても同様の効果があることも明らかになった。免疫低下作用を発揮しない低容量の Tacrolimus を投与することによって、HCV 感染症における肝脂肪化やインスリン抵抗性発生、酸化ストレス産生が抑制され、C 型肝炎における肝癌を含む病態進行の抑制あるいは病態の改善が期待される。

## A. 研究目的

C 型慢性肝炎と 2 型糖尿病の間の関連性が、疫学的研究のみならず、実験的なシステムにて確認されてきている。また、脂質代謝異常と C 型肝炎の関連性は以前から指摘されてきている。これらの代謝異常で注目すべきことは、慢性肝炎すなわち肝の線維化速度との関係である。すなわち、肝脂肪化やインスリン抵抗性の強い慢性 C 型肝炎患者においては、線維化の進行速度が大きく、これらの代謝異常が C 型肝炎の悪化因子であることが指摘されてきている。

慢性 C 型肝炎の治療は、現在のところイ

ンターフェロンを中心とした抗ウイルス薬によって行なわれてきている。リバビリン併用ペグ・インターフェロンによって、1 型高ウイルス量の患者の 50% 近くで HCV 排除が可能となってきたが、残りの 50% の人では HCV 排除は現在不可能である。したがって、ウイルス排除できない状態で慢性肝炎の病態を改善させる方法が切望されている。そのような治療法が見いだされれば、慢性 C 型肝炎の進行、肝癌の発生の予防が可能となり、厚生労働行政上、経済上の意義は極めて大きいと考えられる。

## B. 方法

HCVのコア遺伝子を導入されたトランスジェニックマウスを用いて以下のような解析を行なった。

マウスはSPF下で通常の餌を与えられた。対照として正常littermateが用いられた。必要に応じて高カロリー（脂肪）食（Oriental Yeast Co, Ltd. Tokyo, Japan）を2ヶ月間与えた。カロリーは高カロリー食では4.70 kcal/g、普通食は3.56 kcal/gであった。なお、動物実験にあたっては、当施設のガイドラインに則り動物愛護上の配慮を十分に払い、倫理面で問題が生じないように行なった。

HCV コア遺伝子導入トランスジェニックマウス（3ヶ月齢♂）に対し、Tacrolimus（FK506）（0.1mg/kg）ならびに placebo を週3回、筋肉注射にて投与を行なった。同様に非トランスジェニック兄弟マウスについても、3ヶ月齢♂に対しTacrolimus あるいは placebo の投与を行った後、肝臓の脂質量、構成脂肪酸量、血糖値、インスリン値を検討した。なお、Tacrolimus あるいは placebo の投与期間は3ヶ月間である。

また、上記量の1/5 および1/25量のTacrolimus投与下での検討も行なった。

## C. 結果

（1）コア遺伝子導入トランスジェニックマウスに認められた、①肝組織中の脂肪量の増加、②構成脂肪酸に占めるC16:1、C18:1などの不飽和脂肪酸の増加が、Tacrolimus投与によって、placebo投与群の非トランスジェニック兄弟マウスと同様

のレベルまで改善した。

（2）インスリン抵抗性増強も、Tacrolimus投与によって、placebo投与群の非トランスジェニック兄弟マウスと同様のレベルまで改善した。

（3）低容量 Tacrolimus 投与によって、コア遺伝子トランスジェニックマウスにおけるインスリン抵抗性は有意に低下した。

（4）Tacrolimus投与群の非トランスジェニック兄弟マウスでは、血清インスリン値が低下していた。

（5）Tacrolimus投与時の肝内細胞遺伝子発現をDNAアレイにて検討したところ、コア遺伝子トランスジェニックマウス、対照マウスのいずれにおいても発現が連動して増減する遺伝子が多かったが、Tacrolimus投与時に対照マウスとコア遺伝子トランスジェニックマウスでは増減の挙動の異なる細胞遺伝子群が見いだされた。現在、これらの遺伝子についての詳細を検討中である。

## D. 考察

HCV コア蛋白による肝臓の脂肪化にはミトコンドリア障害が関与していることが強く示唆されている。Tacrolimusは核カルシニューリンへの作用とともにミトコンドリア機能保護作用をもつことが示唆され、広く臨床への応用が行われつつある。今回の我々のデータから、TacrolimusによりHCVコア蛋白による脂質代謝異常（今回の検討では肝脂肪化）が改善していることが初めて示された。ミトコンドリア保護作用によるものであるか否かは、今後の検討を要する。また、血清インスリン値低下作用

については、コア蛋白存在の有無にかかわらず Tacrolimus が有している事が示唆された。

また、低容量の Tacrolimus によって同様の効果をもたらされたことは、今後のヒトへの応用を期待させるものであり、さらに本研究を推し進めたい。

#### E. 結論

Tacrolimus によって、C 型肝炎における肝臓の脂肪化、インスリン抵抗性が抑制されることが示唆された。免疫抑制作用を示さない低容量の Tacrolimus 投与によって、HCV 感染症により引き起こされる肝脂肪化等の代謝異常の抑制が可能であることが示された。肝脂肪化やインスリン抵抗性の肝病変進行への影響を考慮すると、その病態解明と病変進行の予防に極めて重要な発見といえる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. *Hepatology* 2003;38:820-828.

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. *J Virol* 2003;77:10237-10249.

3) Moriyoshi 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.

4) 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.

5) 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.

6) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005;40:329-336.

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.
- 4) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005;33:145-150.
  - 5) Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S132-S135.
  - 6) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirol* 2006;49:51-57.
  - 7) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
  - 8) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006 in press.
2. 学会発表
- 1) Matsuura, Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Suzuki T, Koike K, Miyamura T.: Involvement of PA28gamma-in the development of insulin resistance in the HCV core gene transgenic mice. P18, 12th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Montreal, 2005.
  - 2) Miyoshi H, Moriya K, Shinzawa S, Fujie H, Todoroki T, Tsutsumi T, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Suzuki T, Miyamura T, Koike K: Alteration in fatty acid enzyme activities induced by HCV core protein: analysis using HepG2 cells, p130, 12th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Montreal, 2005.
  - 3) Koike K, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Shinzawa S: Treatment of HCV-associated progressive liver disease with Tacrolimus: Trial using a mouse model. P540A, 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, 2005.
  - 4) K Koike. Pathogenesis of HCV-associated HCC. 4<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference “HCC”.2005 Awajishima.
  - 5) K Koike. Metabolic Aspects of HCV-Associated HCC. International Symposium on Energy Metabolism and Oxidative Stress in Liver Pathophysiology. Tokyo 2005.
  - 6) Koike K. Molecular Basis of HCV-associated hepatocarcinogenesis: Lessons from Animal Model Studies. 2nd AGA-JSGE Joint Meeting “Hepatitis C: Clinic-Basic Interface” Tokyo 2005.
  - 7) Koike K. HCV-associated hepatocarcinogenesis. 5<sup>th</sup> Sino-Japan Hepato- Pancreato- Biliary Symposium. Beijing 2005.
  - 8) 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. p234, 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Heidelberg, 2004.
  - 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) K. Moriya, H. Miyoshi, S. Shinzawa, H. Fujie, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Koike. Tacrolimus may protect lipid and glucose metabolism from direct effect of HCV core protein in vivo. The 3rd International Congress on Immunosuppression, 2004 San Diego
- 13) Moriya K, Tajima A, Tsutsumi T, Ito K, Horie T, Koike K: 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.
- 14) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Koike K: 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.
- 15) 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## HIV 感染者に重複感染する肝炎ウイルスの genotype の検討

分担研究者 髭 修平 北海道大学病院第三内科・講師

協力研究者 吉田 繁 北海道大学病院検査部

研究要旨：HIV と HBV や HCV などの肝炎ウイルスは、ともに血液製剤投与や性交渉などを契機に感染する可能性を有している。しかし、これらの感染原因は経時的な変遷がみられている。さらに、HBV と HCV の感染様式もウイルス別の特徴や経時的な変化が認められる。HBV および HCV にみられるそれぞれの genotype の測定は、これらのウイルスの感染原因を推定するうえでも有用性を認めた。さらに、感染後の経過予測、治療反応性の予測においても有用と考えられた。

### A. 研究目的

HIV 感染症に重複する肝炎ウイルスで肝炎の慢性化を来す主なウイルスは B 型肝炎ウイルス (HBV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) である。HIV の主な感染経路は、わが国においても血液製剤由来のものから性交渉関連へと変化する一方で、肝炎ウイルスについても、HBV と HCV の感染力の違いや、献血のスクリーニング精度の向上、あるいは、国内のウイルスゲノタイプ分布の変化などによる、重複感染の具体的状況には経時的な変遷があると思われる。本研究では、HIV に重複感染を示した HBV あるいは HCV のウイルスゲノタイプを検討し、感染経路などの考察を行なう。

### B. 研究方法

2005 年 12 月までに当院を受診した HIV

感染者 121 名を対象とし、HBV および HCV の感染について測定した。HBV、HCV 感染の有無を確認できた 107 例のうち、ウイルス陽性の症例について、HBV あるいは HCV の genotype を測定した。HBV genotype は、pre S1 領域 HBV 遺伝子の 479 塩基の配列を direct sequence 法により測定し同定した。(sense primer: TCACCATATTCTTG GGAACAAGA: nt 2823-2845、anti-sense primer : TTCCTGAACTGGAGC CACCA: nt 80-61) HCV genotype は、Okamoto らの方法に準じて HCV core 領域に設定したタイプ特異的プライマーを使用し、genotype 1a、1b、2a、2b、3a を判定した。HIV と肝炎ウイルスの重複感染例に関しては同意を取得し、個人が特定できないよう配慮した。

### C. 研究結果

肝炎ウイルスマーカーを測定し得た 107 例中、HIV/HBV の重複感染を 12 例 (11.2%) に、HIV/HCV の重複感染を 37 例 (35.6%) に認めた。当院を初診した時期別の血液製剤による感染症例の割合は、1995 年までは 13 例中 11 例 (84.6%)、1996 年から 2000 年で 34 例中 16 例 (47.1%)、2001 年以降が 60 例中 8 例 (13.3%) と減少し、相対的に性交渉関連による感染が急増している。HBV との重複感染例は、各々の時期に 1 例 (7.7%)、5 例 (14.7%)、6 例 (10.0%) であったが、1990 年代初診の 4 例は血液製剤感染あるいは二次感染症例で、性感染症例は 2000 年以降に認められた。HCV との重複感染例は、11 例 (84.6%)、17 例 (50.0%)、9 例 (15.0%) であった。HCV との重複感染者において性交渉関連による感染例を 3 例認めたが、1 例が 1997 年初診、他の 2 例は 2003 年初診であった。HBV との重複感染症例中、HBV genotype が測定可能であった 8 例における感染原因は、1 例が血液製剤、1 例が二次感染、6 例が性交渉関連であった。これらの症例の HBV genotype は、genotype A が 4 例 (全例 Ae)、genotype C、genotype D、genotype H がそれぞれ 1 例ずつであった。HCV との重複感染症例中、HCV genotype を測定できた 22 例に関しては、1 例の同性間性感染例を除き、血液製剤由来と推定された。これらの症例の HCV genotype 測定で、単一の

タイプと判定された例が 9 例 (40.9%)、複数のタイプが混在して測定された例が 13 例 (59.1%) であった。延べ数で 36 の genotype が測定され、genotype 1a が 9 例 (25.0%)、genotype 1b が 15 例 (41.7%)、genotype 2a が 5 例 (13.9%)、genotype 2b が 1 例 (2.8%)、genotype 3a が 5 例 (13.9%)、genotype 4a が 1 例 (2.8%) であった。症例別のタイプあるいは組合せでは、1a+1b の症例が 9 例 (40.9%)、1b 単独の症例が 4 例 (18.2%)、2a+3a が 2 例 (9.1%) で、他は症例毎に異なるパターンを示した。

### D. 考察

HIV の感染原因は、血液製剤由来から性交渉関連感染に大きく変移してきている。今回の我々の施設における初診患者の原因についても経年的な変遷がみられた。それに伴って肝炎ウイルスの感染状況にも変化が見られた。

HIV/HBV 重複感染例の頻度は、血液製剤由来の症例もその他の原因の症例も、ともに約 10% 前後であったが、その具体的な背景は異なるものと考えられる。血液製剤由来の感染者では、HIV 感染以前の乳幼児期に HBV に感染し既にキャリアー化していた症例や製剤に関連して感染した症例が含まれると考えられる。今回、この条件の症例で HBV genotype を測定できたのは 1 例のみであったが、genotype C であり、上述の推測が成り立つ。一方、性交渉関連の感染者の特徴は、



2000年以降に genotype A による感染者が増加してきている点にある。本来は、急性肝炎の経過で治癒が得られるわが国の従来型の経過と異なり、genotype A であること、HIV の重複感染であること、などから遷延化・慢性化する例が多く認められる。このことは、HIV 感染に重複した HBV 感染例における HBV genotype 測定は、予後予測、治療の必要性の判断、抗ウイルス治療の反応性予測などにおいても意義を有していると考えられる。

わが国の C 型肝炎患者の HCV genotype 分布は genotype 1b が 70～75%、2 型が 20～25%とされているが、今回の HIV/HCV 重複感染者における HCV genotype の測定結果では、複数のタイプのウイルスを保有している症例が多く、わが国では検出率が低いタイプのものも多い、などの特徴を有し、海外からの血液製剤による複数回の感染があった可能性が示唆された。HCV 感染者に対する抗ウイルス治療の効果予測において HCV genotype の測定は重要であるが、本研究の結果からは複数の HCV が感染していることが示され、難治の一因となっている可能性が考えられた。

#### E. 結論

HIV と HBV や HCV などの肝炎ウイルスは、血液製剤投与や性交渉などを契機に重複して感染する可能性を有している。重複感染症例の HBV あるいは HCV

の genotype 測定は、これらの症例の感染様式や感染原因の経時的な変化の推測、感染後の経過予測、抗ウイルス治療に対する反応性の予測などに有用であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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.

2) 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* 2005 ; 12: 154-159.

3) 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 2005 ; 7 : 37-42.
- 4) 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 2005 ; 20 : 607-611.
- 5) 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 2005 ; 20 : 1445-1449.
- 6) 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 2005 ; 20 : 1849-1854.
- 7) . Kato H, Sugauchi F, Ozasa A, Kato T, Tanaka Y, Sakugawa H, Sata M, Hino K, Onji M, Okanou 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.
- 8) 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 2004 ; 62 : 417-421.
- 9) . 髭修平、永坂敦. C型肝炎に対するリバビ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.
- 10) 髭修平. ラミブジン投与中止後に肝炎の再燃を起こし、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—. 医薬ジャーナル社 2004 ; 40-42.
- 11) 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—. 医薬ジャーナル社 2004 ; 76-79.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 緒方俊郎、神山俊哉、松下通明、中川隆公、髭修平、藤堂省. 肝動脈塞栓術及び経皮経肝エタノール注入療法後に門脈腫瘍栓を伴う局所再発を来した肝細胞癌の3切除例. 肝臓 2003; 44 : 230-236.

## 2. 学会発表

- 1) 山本洋一、髭修平、高木貴久子、幡有、中西満、小川浩司、中馬誠、浅香正博. B型肝硬変および肝臓に対するラミブジン治療の検討. 第91回日本消化器病学会総会 2005.4.15 東京都
- 2) 山本洋一、髭修平、幡有、高木貴久子、中馬誠、吉田繁、浅香正博. Lamivudine 耐性 B 型慢性肝障害に対する Adefovir 併用療法の検討. 第41回日本肝臓学会総会 2005.6.16 大阪市
- 3) 小川浩司、小原俊央、中西満、中馬誠、永坂敦、髭修平、浅香正博. リバビリン先行インターフェロン併用療法における NS5A-ISDR 領域の検討. 第9回日本肝臓学会大会 2005.10.6 神戸市
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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. 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2004.10.31 Boston, U.S.A.
- 10) 髭修平、中西満、永坂敦. C型慢性肝炎のインターフェロン治療におけるリバビリンの先行投与. 第89回日本消化器病学会総会 2003.4.26 さいたま市
- 11) 夏井坂光輝、小野雄司、小川浩司、中馬誠、髭修平、浅香正博. ラミブジン耐性 B 型肝炎例についての検討. 第92回日本消化器病学会北海道地方会 2003.6.7 札幌市
- 12) 夏井坂光輝、小野雄司、小川浩司、

中馬誠、髭修平、浅香正博. ラミブジン  
投与中に耐性株の出現した B 型肝炎例の  
検討. 第 7 回日本肝臓学会大会  
2003.10.16 大阪市