

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 HIV-HCV 重複感染症例に対する IFN 治療についてまとめるとともに、Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法を行った HCV 単独感染症例を対象に、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。

B. 研究対象および方法

1) 当院において診療を行っている HIV-HCV 重複感染患者 29 名のうち、14 名に対し計 16 回の IFN 治療を行った。

2) 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 45 症例を解析の対象とした。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。

C. 研究結果

1) 当院において診療した HIV 感染者のうち、血友病のため使用した血液製剤が原因の 30 症例中 29 症例(96.6%)が HCV 抗体陽性であった。これまでに 14 症例に対し、計 16 回の IFN 治療を導入した。治療症例は表 1 にまとめる。治療中の 2 症例を除いた 14 症例の治療効果は、著効 6 例(43%)、有効 2 例(14%)、無効 6 例(43%)と比較的治療成績は良好であった。その理由として、Genotype 1a および 1b が 8 症例、2a が 5 症例、2b が 1 症例、3a が 2 症例と、1a および b 以外の症例の割合が多いこと。20 歳代 4 名、30 歳代 10 名、40 歳代 1 名、60 歳代 1 名と対象が非常に若いことが理由と思われる。当初 IFN β を中心に治療を行っていたが、最近では IFN α 2b+リバビリンおよび Peg-IFN α 2b+リバビリンを用いている。副作用は HCV 単独感染者に比べ多くみられ、好中球減少のため G-CSF 投与を行っている症例も見られる。

2) 対象となった 45 症例の中で 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が、組織学的検討において、NEVR 症例の方が F3、F4 の進展症例が有意に多かった。HCV コア抗原量は、有意差はないものの EVR 症例の方に多い傾向を認めた。

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 1、2 に示した。

図1 Peg-IFN+リバビリン治療
効果別コア抗原量の推移

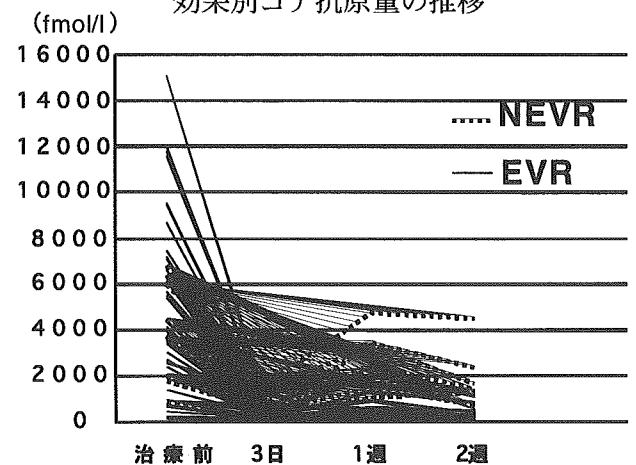
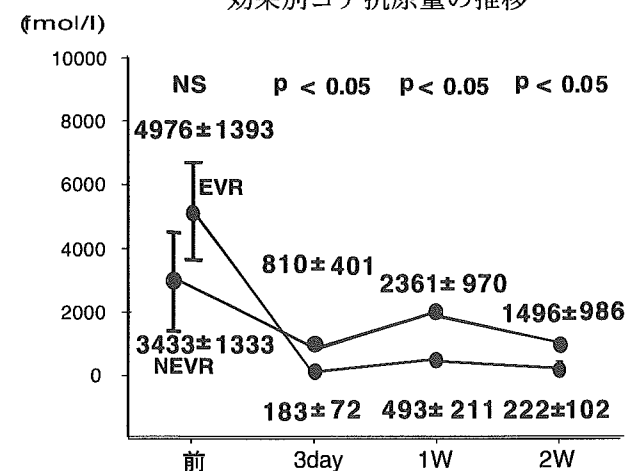


図 2 Peg-IFN+リバビリン治療
効果別コア抗原量の推移

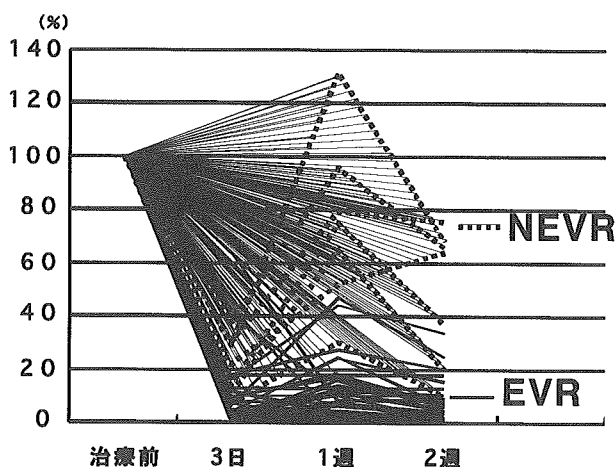


HCV コア抗原量は Peg-IFN 初回投与後急速に減少し、3 日目には 1log ないし 2log 程度の減少を示した。その後 1 週間目 (2 本目の Peg-IFN 投与前) に再度上昇した後、2 週目以降は徐々に減少傾向を示した。HCV コア抗原量の治療に伴う推移を EVR 群と NEVR 群間で比較すると、治療開始前のコア抗

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、治療初期の HCV コア抗原の動態の両群間での違いが明らかとなった。

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 3 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示された。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 3 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 以上か、1 週間目のコア抗原量が投与前値の 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 Peg-IFN α 2b+リバビリン併用療法が導入された HIV-HCV 重複感染症例数が少ないため、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 HIV-HCV 重複感染症例の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

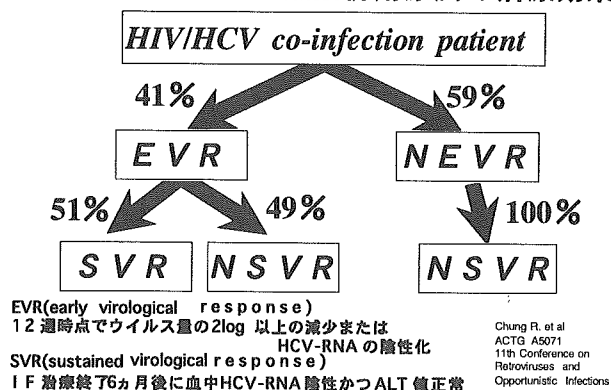
症例の積み重ねが必要である。

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。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。一方、IFN 治療は長期にわたる治療であり、しかも多くの副作用を伴う大変な治療である。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。このように治療に伴う負担と治療効果の限界を考えると、治療早期に効果を正確に予測し、無効が予測される症例に対しては治療中止を決断することも重要である。そのためにも早期に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 4)。

図 4 PEG-IFN α 2b+リバビリン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。このように 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指標として重要である。

今回、当院における HIV-HCV 重複感染者に対する IFN 治療に関して検討するとともに、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が出来る可能性を示した。

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 型肝炎の治療の向上を図るためには、豊富な症例での検討が可能な HCV 単独感染者治療における成績の向上を図り、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が重要である。HIV-HCV 重複感染者における肝炎治療に際しては、HIV 感染診療医と肝臓専門医の連携の強化が必要である。

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

表 1. HIV 重複感染 C 型慢性肝炎症例に対する IFN 治療のまとめ

症例	年齢・性	Geno/ Serotype	ウイルス量	治療法	治療効果	
1	35・M	2a	?	IFN α 2b	著効	
2	34・M	1a	?	IFN α 2a	無効	
2-2	35・M	1a	?	IFN β	無効	
4	45・M	1a	<0.5 (PCR+)	IFN β	著効	
5	25・M	2a	93	IFN β	有効	
6	37・M	1a	<0.5 (PCR+)	IFN β	著効	
7	35・M	1b	56	IFN α 2b	著効	
8	38・M	2a	92	FN β	無効	
8-2	39・M	2a	510	IFN α 2b+Ri b	無効	
10	35・M	2b	830	IFN β	有効	
11	33・M	1a	670	IFN α 2b+Ri b	無効	
12	28・M	2a	160	IFN α 2b+Ri b	著効	
13	32・M	3a	290	PegIFN α 2b+Ri b	著効	
14	23・M	1b	350	PegIFN α 2b+Ri b	無効	
15	60・M	1b	>500	PegIFN α 2a	治療中	
16	26・M	3a	690	PegIFN α 2a	治療中	
17	46・M	他院で来院前に IFN 治療で著効				

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・別刷

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
加藤道夫	ラミブジン長期投与中にYMDD変異ウイルスが出現したが、追加治療なしで安定している症例	谷川久一	B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集	医薬ジャーナル社	大阪	2004	24-26
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		
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		
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		
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	谷川久一	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	東京		
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）	谷川久一	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	東京		

髭修平	急性ウイルス肝炎	下条文武、 齋藤康	ダイナミック メディシン	西村書店	東京		
髭修平	肝細胞癌	下条文武、 齋藤康	ダイナミック メディシン	西村書店	東京		
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

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
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	Hepato Res	25	369-374	2003
Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T	Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice	Hepatology	38	820-828	2003
Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y	Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y	J Virol	77	10237-1024 9	2003
Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani	Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in	J Gastroenterol	39	563-569	2004

Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K	hepatocellular carcinoma				
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
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
<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,	Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid	J Med Microbiol	54	1037-1041	2005

Okamura N	detection of Mycoplasma pneumoniae				
<u>Koike K</u>	Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance	Intervirolgy	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	Gag substitutions responsible for neflnavir-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, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M.	Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors.	Liver Transpl.	10(1)	129-33.	2004

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.	10(1)	65-70	2004
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.	10(4)	541-7	2004
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.	10(6)	715-20	2004
Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M.	Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation.	Yonsei Med J.	45(6)	1076-88	2004
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	769-72	2005
Sugawara Y, Makuuchi M.	Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience.	Clin Gastroenterol Hepatol.	3(10 Suppl 2)	S122-4	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
<u>Kikuchi Y</u> , 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	35	488-490	2002
Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, <u>Kikuchi Y</u> , 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	27	252-262	2003
Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, <u>Kikuchi Y</u> , 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	37	e109-111	2003
Ueda A, Gatanaga H, <u>Kikuchi Y</u> , Hasuo K, Kimura S, Oka S	Bilateral lesions in the basal ganglia of a patient with acquired immunodeficiency syndrome	Clin Infect Dis		978-979	2003
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

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
Liu H.F, Teng C.W, Fukuda Y, Nakano I, Hayashi K, <u>Takamatsu J</u> , 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
Hidenori Toyoda , Kazuhiko Hayashi , Takashi Honda , Yoshiki Murakami, Yoshiaki Katano, Isao Nakano, Takeshi Okanoue, Kentarō Yoshioka, Hidemi Goto, <u>Junki Takamatsu</u>	Prevalence and Clinical Implications of Occult Hepatitis B Viral Infection in Hemophilia Patients in Japan.	J Med Virol	73(2)	195-199	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 bleeding in patients with hemophilia by ribavirin.	Journal of Thrombosis and Haemostasis.	4(2)	469-470	2006
Okamoto N, <u>Yotsuyanagi H.</u> 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	46	56-65	2003
Fukuda Y, <u>Yotsuyanagi H.</u> 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
Yotsuyanagi H, 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 coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus	Hepato Res	<i>In press</i>		2006
Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S,	Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients with previous hepatitis B virus	Transplantation	79(5)	616-619	2005

<u>Hige S</u> , Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M.	infection.				
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
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, <u>Hige S</u> , Ohno T, Orito E, Ueda R, Mizokami M	Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan	Hepatology Research	30(4)	199-203	2004
Ohnishi S, Hatanaka K, Nakanishi M, <u>Hige S</u> , Asaka M	Massive invasion of hepatocellular carcinoma to the duodenum: successful treatment of gastrointestinal haemorrhage with transcatheter arterial embolization	Clinical Oncology	16(2)	157	2004
Ohnishi S, Yoshida T, Makiyama H, Usui K, Kudo M, Kobayashi T, <u>Hige S</u> , Asaka M	Hyperammonemic encephalopathy in a patient with ureterosigmoidostomy and acute hepatitis. - A specific case of fulminant hepatic	Digestive Diseases and Sciences	48(4)	821-823	2003

	failure				
Ohnishi S, Hatanaka K, Nakanishi M, <u>Hige S</u> , Asaka M, Takizawa Y	Acute hepatitis with Salmonella paratyphi A and hepatitis E virus coinfection	J Clinical Gastro enterology	37(4)	350-351	2003
<u>Kato M</u> , 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
Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsuji M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, <u>Kato M</u> , 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
Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, <u>Kato M</u>	circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy	J Gastroenterol	39	1189-1195	2004
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
Ohishi W, Shirakawa H, Kawakami Y,	Identification of Rane Polymerase Variants of epatitis B Virus Using a Two-Stage PCR	Journal of Medical Virology.	7	558-565.	2004

Kimura S, Kamiyasu M, Tazuma S, Nakanishi T, Chayama K.	With Peptide Nucleic Acid Clamping				
Noguchi C, Ishino H, Tsuge M, Fujimoto Y, Imamura M, Takahashi S, Chayama K	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, Chayama K, Tateno C, Yoshizato K.	Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus.	Hepatology	42	1046-54	2005
Takahashi S, Chayama K	Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	Aug;20(8)	1141-2.	2005
小池和彦	B型肝炎	内科外来診療実 践ガイド	MP21	150-160	2004
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
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

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
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
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
森屋恭爾、小池和彦	C型肝炎感染はどのように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
小池和彦	A型肝炎. 感染症 竹田美文、木村哲編集	朝倉書店		98-99	2004
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		198-201	2004
森屋恭爾、小池和彦	肝炎ウイルス感染の予防	Medicina	41	1687-1689	2004
小池和彦	C型慢性肝炎	ドクターサロン	48	817-820	2004
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
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
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
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

菅原寧彦, 幕内雅敏, 本村昇, 高本真一	凍結保存静脈による右肝グラフト静脈再建	外科	65	58-61	2003
金子順一, 菅原寧彦, 幕内雅敏	消化器臓器 (肝・小腸) の移植	Annual Review 消化器		182-186	2003
高山忠利, 幕内雅敏, 国土典弘, 菅原寧彦, 今村宏, 佐野圭二	尾状葉肝静脈再建	外科	65	58-61	2003
佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 今村宏, 菅原寧彦, 国土典弘	肝移植における再建の適応	外科	65	18-23	2003
前間篤, 今村宏, 佐野圭二, 菅原寧彦, 高山忠利, 幕内雅敏	うっ血肝は萎縮するか?	外科	65	7-11	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏	肝癌に対する外科手術・移植	成人病と生活習慣病	33	572-575	2003
菅原寧彦, 幕内雅敏	肝癌に対する生体肝移植 並存するB型肝炎、C型肝炎への対策	移植	38	183-186	2003
佐野圭二, 菅原寧彦, 金子順一, 国土典弘, 松岡勇二郎, 元井亮, 深山正久, 幕内雅敏	自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例	今日の移植	16	671-672	2003
菅原寧彦, 金子順一, 赤松延久, 岸庸二, 佐野圭二, 国土典弘, 幕内雅敏	成人生体肝移植における胆管胆管吻合	今日の移植	16	682-683	2003

菅原寧彦, 幕内雅敏	肝臓移植	現代医療	36	91-95	2003
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	3	171-179	2004
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
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
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
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		143-149	2004
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	HIV・HCV重複感染の治療経過中、急速に致死性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

馬誠、近藤健、髙修平、大野稔子、渡部恵子、石津明洋、浅香正博.					
髙修平、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
髙修平、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
髙修平、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
髙修平	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(7)	417-421	2004
髙修平、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
松嶋喬、髙修平	ヌクレオシドアナログによるB型慢性肝炎の治療	ウイルス感染症セミナー	6	27-31	2004
緒方俊郎、神山俊哉、松下通明、中川隆公、髙修平、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	44(5)	230-236	2003
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