

厚生労働科学研究費補助金  
エイズ対策研究事業

HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦

平成19（2007）年3月

## まえがき

多剤併用抗レトロウイルス療法 HAARTの導入後、HIV感染者の死因も従来に比べて大きく変化してきている。HIV感染例の死亡原因中AIDS関連死は約半数にとどまり、非AIDS関連死が約半数であり、その90%が肝疾患関連の死である。B型肝炎ウイルス（HBV）についても同様の傾向があり、HIV感染症においてはHBV感染症が持続感染化しやすいため、HBVキャリア率は6～10%と健常人に比して5～10倍高率となっているとされている。HIV・HBV重複感染例では、B型慢性肝炎の進行が速い、薬剤性肝障害の頻度が高い、抗レトロウイルス剤がHIVとHBVの両方に抗ウイルス活性をもつ、という問題があり、HBV合併HIV感染症の治療に際し重大な問題を引き起こしている。したがって、HIV感染者に合併したHBV感染症およびHCV感染症をいかに管理・治療して行くかは最大の懸案事項であり、治療法を確立することが急務であるといえる。

一方、肝線維化の正確な推定において、観血的処置である肝生検が必要であることが、肝硬変や血液凝固異常の多いHIV・肝炎ウイルス重複感染症においては診療上の大きな足枷となっている。私達は、これまで厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究」班において、主にHIV感染者に合併する慢性HCV感染症の治療法の開発を目指してきた。

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本年度より発足したものである。今年度は3年計画の初年度であったが、班員の先生方の御努力によって順調な滑り出しが得られた。HIV感染症におけるHBV感染症の頻度を正確に知ることは、患者治療上の基本的な大前提といえる。また、B型急性肝炎の予後がHIV感染例と非感染例でどの様に異なるのかを知ることが極めて重要である。HIV・HBV重複感染症における抗HIV薬、特に抗HBV活性も併せ持つ薬の使用法は難しく議論の多い所である。また、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が、高HCV量の例が多いHIV・HCV重複感染例においては、HCV単独感染例に比して治療効果がやや低い傾向がある。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。

これらを更に発展させ、HCVのみならず、HBV重複感染時も含めてHIV感染症、合併する肝疾患ともに治療法の改良を図ることを目的とする。

最後に、本研究に貢献いただいた班員ならびに研究協力者の方々、お忙しい中、HIV・HBV

重複感染症のアンケートに御回答を下さった全国エイズ拠点病院の担当者の皆様、また外からこの研究を支えて下さった多くの方々に、心から篤く御礼申し上げる次第である。

平成19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 感染症に合併する各種疾病に関する研究」班  
平成18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	名古屋大学医学部附属病院 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	現 東京大学医学部 感染制御学 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 臨床研究開発部長
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
中村 哲也	東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 助教授
服部 俊夫	東北大学大学院医学系研究科感染症・呼吸器病態学分野 教授

## 目 次

### I 総括研究報告

- HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究-----1  
小池 和彦

### II 分担研究報告

1. HIV・HBV重複感染症に関する全国エイズ拠点病院アンケート調査結果-----19  
小池 和彦
2. 血友病における HIV 陽性 C 型慢性肝炎に対する治療に関する研究-----28  
高松 純樹
3. HCV/HIV 重複感染—インターフェロン無効例への対策に関する研究-----32  
菊池 嘉
4. 生体部分肝移植後の C 型肝炎に対する治療に関する研究-----44  
菅原 寧彦
5. B型慢性肝炎急性増悪例の臨床像-----48  
四柳 宏
6. HIV に重複した HBV 感染者の抗ウイルス治療-----52  
髭 修平
7. HIV 感染者における急性 B 型肝炎の転帰—非 HIV 感染者との比較— -----60  
正木 尚彦
8. 当院における HBV / HIV 重複感染例に対する核酸アナログ治療に関する研究-----65  
加藤 道夫
9. HBV DNA 定量における TMA 法と PCR 法の乖離と変異株出現の予測および  
抗 HBV 核酸アナログ耐性株に対する抗 HIV 核酸アナログの有効性に関する研究-----68  
茶山 一彰

10 HIV 感染症に合併する B 型肝炎の免疫学的研究-----	75
中村 哲也	
11 SDA-1 キメラウイルスの作成と非 CD4 細胞株への感染実験-----	82
服部 俊夫	
III 研究成果に関連した刊行物 (抜粋) -----	87

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

総括研究報告書

# HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

主任研究者 小池 和彦 東京大学感染症内科 教授

## 研究要旨

HAART時代となってHIV感染者の予後は改善してきているが、HIV感染患者の死因のうち非AIDS関連死が約半数となっている。そして、AIDS非関連死の90%が肝疾患関連であり、多くは慢性C型肝炎ウイルス(HCV)あるいはB型肝炎ウイルス(HBV)による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C型肝炎、B型肝炎の治療法を確立することが重要である。今年度は、HIV感染症に合併する肝疾患について、我が国におけるHIV・HBV重複感染症の頻度の検討、HAARTのHBV感染症に対する影響の検討、抗HCV療法の強化・実行、診療体制の組織強化等を行なった。これらの分野において着実な進歩が見られているが、更なる治療成績と患者のQOLの向上のために、なお改善を図って行く必要がある。B型肝炎については病期の正確な推定、抗HBV作用をもつ抗HIV薬使用の方法、抗HCV療法に関してはペグ・インターフェロン長期投与の実施などが今後進めて行くべき課題と考えられた。

### 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)  
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・臨床研究開発部長)  
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)  
中村 哲也 (東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科・助教授)  
服部 俊夫 (東北大学大学院医学系研究科感

### 染症・呼吸器病態学分野・教授)

#### 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HBVおよび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・HBV 重複感染症の実態を把握するための詳細なデータベースを作成する。
- 2) 超音波による肝弾性検査（ファイブロスキャン）を用いて、非観血的な肝線維化（慢性肝炎進展度）推定法を確立し、肝疾患を合併する HIV 感染例に適用し、HBV、HCV 重複感染例における慢性肝炎進展度の現場における把握を容易にする。
- 3) PEG-IFN リバビリン併用治療時代の血友病 HIV/HCV 重複感染のコントロール法を確立する。
- 4) HIV 感染合併B型肝炎患者の治療法と薬剤耐性に関する研究。
- 5) HIV 感染症をもつ末期肝疾患患者に対する成人間生体肝移植のための更なる技術開発。
- 6) 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。372 施設中 207 施設（55.6%）から回答があった。回収率はやや低目であるが、HIV 感染症例の多い施設からは、一部の施設を除いてほぼ回答を得られた。

HIV 感染例が1例以上の病院は 159 施設（回答施設中の 76.8%）であった。HIV 感染例が 20～50 例の病院は 26 施設（回答施設中の 12.6%）であった。HIV 感染例が 50 例以上の病院は 16 施設（回答施設中の 7.7%）であった。これに対して、HIV・HBV 重複感染例が1例以上の病院は 67 施設（回答施設中の 32.4%）であった。HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院は 9 施設（回答施設中の 4.3%）であった。このように、HIV・HBV 重複感染例は特定の施設に集中していることが明らかとなった。

「HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院」の 9 施設は全て「HIV 感染例が 50 例以上の病院」の 16 施設の中に含まれていた。HIV・HCV 重複感染症の時の様な、「HIV・HBV 重複感染例が 10 例以上の病院」でありながら「HIV 感染例が 50 例以上の病院」では施設は存在しなかった。

血液製剤による HIV 感染例では 5.9%、同性間性交渉による HIV 感染例では 8.3%と、日本全体での HBV 陽性率（0.6%程度）に比して高率であったが、これらの間に有意差は無かった。「others」（異性間感染例が大部分と推定される）での HBV 陽性率は 3.4%であり、同性間性交渉による HIV 感染例に比して低率であったが、日本全体

での HBV 陽性率のおよそ倍の陽性率を示していた。麻薬・覚醒剤による HIV 感染例では 8.3%と最も高率を示したが、総数が少なく統計学的な解析では有意な結果は得られなかった。

2)超音波による肝弾性検査(ファイブロスキヤン)を用いて、非観血的な肝線維化(慢性肝炎進展度)推定法を確立するため、肝疾患を合併する HIV 感染例に適用し、HCV 重複感染例における慢性肝炎進展度の推定を行なった。軽度肝線維化、中等度肝線維化、肝硬変の鑑別は良好であった。中等度肝線維化間(F2とF3)の鑑別は困難であったが、実用に適すると考えられた。今後は、HIV・HBV 重複感染症例へも適用して、潜在する慢性肝疾患の HAART に先行する肝病変の評価に応用したい。

3) HIV 感染症に合併する慢性 C 型肝炎に対して、リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法を実施している。

国立国際医療センターACC と東京大学感染症内科を中心とした検討においては、22 例中 8 例(36.4%)において完全著効(SVR, sustained virological response)が得られている。更に、これまで行なわれてきた HIV・HCV 重複感染例に対するインターフェロン単独療法、インターフェロン・リバビリン併用療法と同等となっているが、これは初期には効果の出やすい症例が既に治療されてきており、今回リバビリン併用ペグインターフェロン療法を実施している症例には難治性ものが多いためと考えられた。

これらの検討の評価においては、症例の背景が非常に異なっている点に注意を払う必要がある。HCV 量が少なく比較的治療効果のあがりやすい症例は、早期の検討(インターフェロン単独あるいは、リバビリン併用インターフェロン療法)を既に受けてきている。今回リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法を行なった症例には、高 HCV 量で難治例の多いことが、効果が上がらない大きな理由と考えられる。

今後は、リバビリン併用ペグ・インターフェロン治療無効例を中心にして、ペグ・インターフェロンの少量長期療法を検討して行く予定である。

4) HIV 感染合併 B 型肝炎患者の治療法と薬剤耐性に関する研究を行なった。

HIV・HBV 重複感染症における抗 HIV 感染薬の使用法について、実際の症例から検討を行なった。HBV 量が多い例では、HAART 開始時に抗 HBV 作用をもつ抗 HIV 薬を 2 剤以上使用する方が、肝疾患の予後が良好であり、抗 HBV 作用をもたない抗 HIV 薬のみで HAART を開始した場合には、肝炎の悪化が見られた。HBV 量が少ない場合には、HAART によって大きな問題が起こらないことが多かった。

しかしながら、抗 HBV 作用をもつ抗 HIV 薬の耐性 HBV 誘導性に関するデータは少なく、長期にわたる HAART における耐性 HBV 出現の問題は未解決である。また、抗 HIV 薬に比して抗 HBV 薬の選択肢が少ないことも今後の課題である。

5) HIV 感染症をもつ末期肝疾患患者に対

する成人間生体肝移植のための更なる技術開発。

本年は、HIV・HCV 重複感染例への肝移植後の抗 HCV 療法への検討として、HCV 単独感染肝硬変・肝癌例に対する肝移植後の抗 HCV 療法の検討を行なった。肝移植後できるだけ早期にリバビリン併用ペグ・インターフェロン投与を開始する、いわゆる preemptive therapy の採用によって、肝移植後の HCV 排除率は上昇した。しかしながら、非移植時に比してなお低率であり、さらなる改良が必要であると考えられた。

6) HIV 感染症患者の多数存在する全国の施設における 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った。

#### 4. 考察

HIV・HBV 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。ただ、以前の研究班で行なった HIV・HCV 重複感染症の調査に比べると、大都市への集中は若干少ない様に思われた。

HIV 感染症に合併する B 型肝炎について、我が国における HIV・HBV 重複感染症の頻度が初めて明らかにされた。今後の診療において非常に有用なデータとなることが期待される。ただし、病院によっては、HIV 感染例の全例で HBs 抗原を測定していないとのコメントもあり、今回の HIV 感染症における HBs 抗原陽性率 6.4% は、実際に

は「6.4%以上」と考えるべきであると考えられた。

HIV 感染症に合併する急性 B 型肝炎は遷延化しやすいことが明らかとなった。HIV 感染症における HBV 重複感染率の高さは、この事実によって説明されると考えられた。

HIV・HBV 重複感染症における抗 HIV 感染薬の使用法についての検討で、HBV 量が多い例では、HAART 開始時に抗 HBV 作用をもつ抗 HIV 薬を 2 剤以上使用の方が肝疾患の予後が良好であった。抗 HBV 作用をもたない抗 HIV 薬のみで HAART を開始した場合には、肝炎の悪化が見られた。しかしながら、抗 HBV 作用をもつ抗 HIV 薬の耐性 HBV 誘導性に関するデータは少なく、長期にわたる HAART における耐性 HBV 出現の問題は未解決である。また、抗 HIV 薬に比して抗 HBV 薬の選択肢が少ないことも今後の課題である。

HIV 感染症に合併する C 型肝炎に対するリバビリン併用ペグ・インターフェロン療法の治療成績は 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。リバビリン併用インターフェロン治療無効例を中心に、ペグ・インターフェロンの少量長期投与を計画しており、肝硬変への進展、肝癌の発生抑制が期待される。

非観血的な慢性肝炎進行度の指標として Fibroscan® の使用は極めて有用であった。パイロットスタディーの結果を踏まえて、全国的に検討を拡大し、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 重複感染症例や B 型肝炎合併例における慢性肝炎進展度の推定と治療方針の決定に役立てていきたい。

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。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. 自己評価

1) 達成度について：当初設定した目的について、ほぼ各項目について、目標通りに検討・診療・組織編成が実行されたと考える。B 型肝炎については次年度の詳細な臨床研究へつなげたい。抗 HCV 治療については少量長期投与を開始する予定である。

2) 研究成果の学術・国際・社会的意義について：肝疾患を合併する HIV 感染者の診療において、社会的な意義は大きいと考えられる。特に、HIV・HBV 重複感染症における HAART の使用方法については切実な問題となってきており、その意義は大きい。

3) 今後の展望について：HIV・HBV 重複感染症時の HAART に関するガイドラインの作成が必要である。そのための詳細な症例検討を行なう。

抗 HCV 療法に関しては、より長期にわたる治療期間が必要であると考えられる。生体肝移植に関しては適応基準が次第に明らかになってきているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

## 6. 結論

HIV 感染症に合併する肝疾患について、B 型肝炎と C 型肝炎に重点をおいて、疫学、診療体制の組織強化、抗ウイルス療法の実行、等を行なった。

## 7. 健康危険情報

なし

## 8. 研究発表

論文発表

- 1) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology* 2006;49:51-57.
- 2) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
- 3) 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(2): 343-346.
- 4) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006;41:292-294.
- 5) 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;12:3759-3759.
- 6) 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. *Antiviral Res* 2006;70:51-59.
- 7) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemoth* 2006;58:673-677.
- 8) Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Bacterial fragelin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1). *Cell Microbiol* 2006;8:1571-1580.
- 9) Kitazawa T, Ota Y, Kada N, Morisawa Y, Yoshida A, Koike K, Kimura S. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. *Intern Med* 2006;45:317-321.
- 10) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* 2006;12:227-232.
- 11) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:981-986.
- 12) Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, Koike K, Kikuchi K, Makuuchi M. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living donor liver transplantation recipient. *Transpl Infect Dis* 2006 ;8:222-225.
- 13) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:2-5.
- 14) Bi X, Gatanaga H, Koike K, Kimura S, Oka S. Reversal periods and patterns from drug resistant to wild-type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy. *AIDS Res Hum Retro* 2007;23:43-50.
- 15) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 $\gamma$ -Dependent Pathway. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
- 16) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28  $\gamma$  in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1661-1666.
- 17) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007 in press.
- 18) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling

- pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 in press.
- 19) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007 in press.
- 20) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with qnrA in *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007 in press.
- 21) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. *World J Gastroenterol* 2007 in press.
- 22) 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
- 23) Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka Y, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:744-748.
- 24) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res*. 2006;35:135-139
- 25) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2006 Jul 28;12(28):4461-5.
- 26) Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M. Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation* 2006 Aug 27;82(4):579-80.
- 27) 山田典栄, 四柳宏. ウイルス感染症 UPDATE 肝炎ウイルス わが国における B 型急性肝炎の現状. *医学のあゆみ* 2006;218:895-898.
- 28) 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;12:3756-3759.
- 29) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:981-986.
- 30) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of Coinfection with Human

- Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:2-5.
- 31) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007 in press.
- 32) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. *World J Gastroenterol* 2007 in press.
- 33) Ide F, Nakamura T, Tomizawa M, Kawana-Tachikawa A, Odawara T, Hosoya N, Iwamoto A. Peptide-loaded dendritic-cell vaccination followed by treatment interruption for chronic HIV-1 infection: A phase 1 trial. *J. Med. Virol.* 2006;78:711-718.
- 34) Zhang J, Hattori T. Small RNA molecules as therapeutic genes for viral infectious diseases. *J Pharmacol Toxicol* In press.
- 35) 服部俊夫, 巽浩一郎, 岩垣博己, 佐久間光江. ウイルス感染とバイオデフェンス. *Mebio* 別冊 2007; 24: 16-21.
- 36) 服部俊夫, 芦野有悟, 宇佐美修, 古田里佳. HIV の感染と増殖のメカニズム. 診断と治療 2006; 94: 2208-2212.
- 37) Usami O, Xiao P, Ling H, Hattori T. Competitive Study of Monoclonal Antibodies Against the HIV-1 Gp41 Core Structure. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 131-134.
- 38) Li D, Gu H-X, Zhang S-Y, Zhong Z-H, Zhuang M, Hattori T. YMDD mutations and genotypes of HBV in Northern China. *J J Infect Dis* 2006; 59: 42-45.
- 39) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 2006;35:135-139.
- 40) 熊田博光、豊田成司、後藤賢一郎、井廻道夫、藤原研司、横須賀 収、佐藤信紘、安田清美、泉 並木、市田隆文、本多政夫、小島紘一、吉岡健太郎、富田栄一、熊田 卓、加藤道夫、吉原治正、下村宏之、山田剛太郎、向坂彰太郎、谷川久一 : Genotype1 かつ低ウイルス量、あるいは genotype2 の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン  $\alpha$ -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性 -インターフェロン  $\alpha$ -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較-. *肝胆膵*. 2006;52:645-663.
- 41) Okuyama N, Ide Y, Nakano M, Nakagawa T, Yamanaka K, Moriwaki K, Murata K, Ohigashi H, Yokoyama S, Eguchi H, Ishikawa O, Ito T, Kato M, Kasahara A, Kawano S, Gu J, Taniguchi N and Miyoshi E : Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer : A detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation. *Int.J.Cancer*. 2006;118:2803-2808.
- 42) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, Kurashige N, Koga K, Toyama T, Yasumaru M, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Hijioka T,

- Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, Ishibashi K, Hayashi N : Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy?. *Hepatol Res.* 2006;35:185-189.
- 43) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, Tsuda N, Yakushijin T, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Kubota S, Hijioka T, Ishibashi K, Oshita M, Hagiwara H, Haruna Y, Mita E, Tamura S, and Hayashi N : Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2006;41:862-872.
- 44) Yuki N, Hijikata Y, Kato M, Kawahara K, Wakasa K : Squamous cell carcinoma as a rare entity of primary liver tumor with grave prognosis. *Hepatol Res.* 2006;36:322-327.
- 45) 伊与田賢也、泉 裕子、加藤道夫 : Peg-IFN+リバビリン併用療法における超早期治療効果予測. *消化器科.* 2006;43:471-477.
- 46) 三田英治、加藤道夫 : 薬剤師の慢性肝炎患者さんへの対応 B型肝炎ウイルスに感染していることが判明したのに、様子をみると言われました、薬を使って早く治したいのですが・・・ 薬局. 2006;57:3258-3262.
- 47) Tsuyoshi Hatakeyama, Chiemi Noguchi, Nobuhiko Hiraga, Nami Mori, Masataka Tsuge, Michio Imamura, Shoichi Takahashi, Yoshiiku Kawakami, Yoshifumi Fujimoto, Hidenori Ochi, Hiromi Abe, Toshiro Maekawa, Hiroiku Kawakami, Hiromi Yatsuji, Yasuyuki Aisaka, Hiroshi Kohno, Shiomi Aimitsu, Kazuaki Chayama. Serum HBV-RNA is a Predictor of Early Emergence of YMDD Mutant in Patients Treated with Lamivudine. *Hepatology* 2007 in press.
- 48) Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Chayama K. Dual effect of APOBEC3G on Hepatitis B virus. *J Gen Virol.* 2007;88:432-40.
- 49) Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Tatsukawa Y, Yamada M, Chayama K. Feasibility of freeze-dried sera for serological and molecular biological detection of hepatitis B and C viruses. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4593-5.
- 50) Hiramatsu A, Gotoh B, Fujii Y, Yoshida T, Chayama K, Sakaguchi T. Suppression of interferon-related promoter activation by hepatitis C virus proteins expressed in cultured cells. *Hiroshima J Med Sci.* 2006;55:71-7.
- 51) Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother.*



- 2006;50:3867-74.
- 52) Kohno H, Aimitsu S, Kitamoto M, Aisaka Y, Kawakami H, Chayama K. Prolonged negative HCV-RNA status led to a good outcome in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and super-high viral load. *Intervirology*. 2006;49:362-9.
- 53) Arataki K, Kumada H, Toyota K, Ohishi W, Takahashi S, Tazuma S, Chayama K. Evolution of hepatitis C virus quasispecies during ribavirin and interferon-alpha-2b combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy. *Intervirology*. 2006;49:352-61.
- 54) 茶山一彰. 名医のわかりやすい肝臓の病気. B型・C型肝炎から肝がんまで. 2006. 同文書院
- 55) 高橋祥一, 茶山一彰. 肝疾患. 特集 内科診療最前線2007-この1年の動向を踏まえて. 内科. 南江堂. 2006;98:967-74.
- 56) 高橋祥一, 茶山一彰. 薬の知識 バラクルード0.5mg錠 (エンテカビル). 臨床消化器内科. 日本メディカルセンター. 2007;22:134-36.
- 57) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus *Infection*. *Hepatology* 2006;44:326-334.
- 58) 髭 修平. ペグ化インターフェロン. 肝臓病の最新治療 先端医療技術研究所 2006 : 34-39.
2. 口頭発表
- 1) Moriishi K, Moriya K, Miyamoto H, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y: Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatosis and hepatocarcinogenesis. p130, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.
- 2) Moriya K, Shinzawa S, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K: Iron-reactive overexpression of anti-oxidative hemepoxygenase-1 is spoiled by the effect of HCV core protein in vivo. p131, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.
- 3) Miyoshi H, Moriya K, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K: Mitochondrial dysfunction by HCV core protein and its restoration by tacrolimus. p118, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.
- 4) Tsutsumi T, Tomobe K, Suzuki T, Mizumoto K, Miyamura T, Koike K: HCV core protein transactivates IL-8 via ATF-6 pathway. p188, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.
- 5) 阿部泰尚、上田晃弘、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、立川夏夫、菊池

- 嘉、岡 慎一、木村 哲 HIV 感染者に合併したサイクロスポーラ症の 1 例 第 5 3 4 回日本内科学会関東地方会、東京 2 0 0 6
- 6) 立川夏夫、菊池 嘉、照屋勝治、源河いくみ、瀧永博之、本田美和子、矢崎博久、田沼順子、上田晃弘、井田節子、岡 慎一、木村 哲 AIDS に伴う悪性リンパ腫に対して免疫療法を試みた 1 例 第 8 0 回日本感染症学会、東京、2 0 0 6
- 7) 瀧永博之、菊池 嘉、立川夏夫、照屋勝治、源河いくみ、本田美和子、田沼順子、矢崎博久、上田晃弘、阿部泰尚、横田恭子、恩田順子、木村哲、岡 慎一 2003-2005 年に新規に診断された未治療 HIV-1 薬剤耐性変異、及び B・C 型肝炎マーカー 第 8 0 回日本感染症学会、東京、2 0 0 6
- 8) 矢崎博久、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院での新規抗 HIV 薬の変遷と d4T 投与者の経過について 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 9) 神村麻穂子、渡辺恒二、中村匡宏、近江恭子、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Atazanavir を key drug とした HAART の 2 年間の治療効果について 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 10) 安岡 彰、鳴河宗聡、源河いくみ、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一、木村 哲 HIV 日和見感染症の動向ー全国拠点病院アンケート調査ー 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 11) 渡辺珠代、安岡 彰、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院における HIV 日和見合併症の動向 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 12) 源河いくみ、田沼順子、阿部泰尚、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、近江恭子、松村次郎、本田元人、中村匡宏、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 自家末梢血幹細胞移植術を施行した難治性 HIV 関連悪性リンパ腫の 2 例 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 13) 阿部泰尚、神村麻穂子、近江恭子、渡辺恒二、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当センターの HIV 感染者における脳トキソプラズマ症の検討 第 20 回日本エイズ学会学術集

- 会、東京、2006
- 14) 本田元人、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 AIDS に合併した進行性多巣性白質脳症 11 例の臨床的検討 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 15) 林田庸総、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一 Efavirenz の血中濃度に関わる cytochrome P450 2B6 の遺伝子多型についての日本人とザンビア人の比較 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 16) 本田美和子、近江恭子、松村次郎、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Predictors for the initial CD4 decline after antiretroviral treatment interruption in the SMART study 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 17) 照屋勝治、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 Lopinavir (LPV/r) を含んだ HAART の長期成績に関する検討 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 18) 渡辺恒二、神村麻穂子、中村匡宏、近江恭子、松村次郎、渡辺珠代、本田元人、阿部泰尚、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 結核性胸膜炎に結核性脊椎炎・流注膿瘍を合併した HIV 感染者の一例 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 19) 田沼順子、近江恭子、松村次郎、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、中村匡宏、阿部泰尚、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当センターの HIV 感染者における非定型抗酸菌症例の検討 第 20 回日本エイズ学会学術集会、東京、2006
- 20) 四柳宏、鈴木由佳、小池和彦. B 型肝炎に対する抗ウイルス療法(年齢等の背景因子と治療選択) HBV-DNA 塩基配列に基づいたインターフェロン(IFN)療法の効果予測に関する検討: 第 92 回日本消化器病学会、小倉、2006.
- 21) 四柳宏、新谷良澄、小池和彦. 若年者における B 型急性肝炎の実態: 第 80 回日本感染症学会、東京、2006.
- 22) 四柳宏、青野淳子、三好秀征、藤江肇、新谷良澄、森屋恭爾、奥瀬千晃、鈴木通博、安田清美、飯野四郎、小池和彦. B 型急性肝炎の症例における B 型肝炎ウイルス S 領域の変異に関する検討 第 10 回日本肝臓学会大

- 会 2006年 札幌
- 23) 高橋秀明, 鈴木通博, 池田裕喜, 小林稔, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 石井俊哉, 奥瀬千晃, 四柳宏, 飯野四郎, 伊東文生. B型急性肝炎(AH-B)症例におけるHBVcrAgの臨床的意義 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 24) 奥瀬千晃, 四柳宏, 高橋秀明, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 石井俊哉, 松永光太郎, 高橋泰人, 鈴木通博, 小池和彦, 伊東文生. HBs抗原低力価陽性例の臨床像 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 25) Xiao P, Ling H, Usami O, Furuta R-A, Shimizu N, Hoshino H, Zhuang M, Hattori T. Characterization of a CD4-independent primary HIV-1 isolate from Pneumocystis jirovecii Pneumonia patient. 10th Anniversary Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Baltimore, U.S.A. 2006.
- 26) Usami O, Xiao P, Nakasone T, Hattori T. Anti-gp41 immunity of pneumocystis (pc) patients. ATS, Diego, 2006.
- 27) 芦野有梧, 西巻雄司, 服部俊夫. 当院における肺日和見感染を合併した後天性免疫不全症候群(AIDS)発症患者の臨床像の検討. 第46回日本呼吸器学会, 東京. 2006.
- 28) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. HIV/HCV重複感染血友病患者における肝線維化進展に及ぼすHAARTの影響ーFibroScanを用いた検討ー. 第92回日本消化器病学会総会、小倉、2006.
- 29) 2) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの早期ウイルス学的効果予測因子. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 30) 3) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩によるウイルス学的効果予測因子の変遷. DDW-JAPAN 2006 第10回日本肝臓学会大会、札幌、2006.
- 31) 結城暢一、長岡貴幸、加藤道夫. B型慢性肝炎ラミブジン治療におけるインターフェロン併用効果-治療前HBV増殖レベルによる層別解析. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 32) 結城暢一、松本真治、田所健一、加藤道夫、山口敏和. C型慢性肝炎肝組織におけるマイナス鎖HCVRNA定量の意義. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 33) 大川和良、竹原徹郎、加藤道夫、金澤禎行、巽智秀、法水淳、阪森亮太郎、山口真二郎、植村彰夫、甲賀啓介、平松直樹、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫. ラミブジン耐性変異B型肝炎ウイルスの全塩基配列の検討-耐性変異パターンに影響を及ぼすウイルス領域の同定. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 34) 小瀬嗣子、平松直樹、倉繁奈緒、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、脇岡泰三、片山和宏、吉原治正、加藤道夫、考藤達哉、竹原徹郎、笠原彰紀、田村信司、林紀夫.