

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策事業

HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究

(H18-エイズ-一般-007)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦
東京大学医学部感染症内科 教授

平成20(2008)年3月

まえがき

HIV感染者の死因は、従来に比べて大きく変化してきている。多剤併用抗レトロウイルス療法 HAARTの導入後、HIV感染例の生命予後は大幅に改善し、その死因も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。C型肝炎ウイルス（HCV）感染症による肝硬変による死が多いのであるが、B型肝炎ウイルス（HBV）感染症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、いくつかの抗HIV key drug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重複感染症に加えてHIV・HBV重複感染症に対する有効な治療法を確立して、その予後を改善することを目的として発足したものである。今年度は3年計画の2年目であったが、班員の先生方の御努力によって大きな進歩が得られた。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も極めて重要である。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およびHBV重複感染時のHIV感染症と合併する肝疾患に

対する治療法の確立・改良を図ることが当班の目的であり、3年目に向けて一層の進歩を重ね、更に情報を発信していく所存である。

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、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20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19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 准教授 |
| 四柳 宏 | 東京大学医学部 感染症内科 准教授 |
| 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 |
| 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. 我が国における HIV 感染症に合併する HBV 感染症の実態-----	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-----	30
高松 純樹	
3. ペグインターフェロン+リバビリン標準療法が無効な HIV/HCV 重複感染者への対策 に関する研究-----	36
菊池 嘉	
4. B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の効果—HIV 感染者と非感染者との比較—	44
正木 尚彦	
5. 広島大学病院における HIV/HCV 重感染者に対するマネジメントに関する研究--	51
茶山 一彰	
6. HBV/HIV 重複感染者に対する抗 HBV 作用薬の投与と耐性ウイルス株の測定-----	55
髭 修平	
7. HIV 重複 B 型急性肝炎に対する核酸アナログ治療に関する研究-----	60
加藤 道夫	
8.HIV・HBV 重感染例に発症した肝細胞癌-----	65
四柳 宏	
9.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-----	70
菅原 寧彦	

10. I. エンテカビル単独投与 HIV/HBV 患者の HIV 薬剤耐性変異(M184V)への HAART 導入 II.SDA-1 株の正常肝臓細胞への感染	74
---	----

服部 俊夫

III. 研究成果に関連した刊行物（総説抜粋）	81
-------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

平成19年度 総括・分担研究報告書

(H18-エイズ-一般-007)

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によって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、そして、その約90%が肝疾患関連であり、多くはC型肝炎ウイルス(HCV)あるいはB型肝炎ウイルス(HBV)による持続感染症に関連した死となっている。したがって、HIV感染者に合併したC型慢性肝炎、B型慢性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、昨年度行なった我が国におけるHIV・HBV重複感染症の頻度の検討を受け、当班員の施設におけるHIV・HBV重複感染例での肝疾患の実態について詳細な検討を行った。また、HIV感染例に合併する急性B型肝炎とその経過についても詳細な検討が行われた。HIV感染症に発生した急性B型肝炎は高率に持続感染化すること、HIV非感染例に比して遺伝子型AのHBVによる感染が多いこと、感染からの年数がまだ短い場合、進行肝硬変、肝癌へ進行している例は、現在のところまだ少数であること、などが明らかになった。HBV感染症に対するHAARTの影響の検討、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型肝炎については抗HBV作用をもつ抗HIV薬使用法のガイドライン策定、抗HCV療法に関してはペグ・インターフェロン長期投与治療への参加数の増大、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・准教授)
四柳 宏 (東京大学医学部・准教授)
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)

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)

A. 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）およびB型肝炎ウイルス（HBV）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。

B. 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、H18 年度に行なった全国エイズ拠点病院アンケート調査の詳細な解析を行なう。
2. HBV 感染合併 HIV 感染症の肝障害の実態を、班員の施設において詳細に調査する。
3. HBV 感染合併 HIV 感染症の治療ガイドラインを作成する。
4. 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。
5. HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎の genotype 別の病態、治療効果についての検討。
6. リバビリン併用ペグ・インターフェロン

（Peg-IFN）療法時代の血友病 HIV/HCV 重複感染のコントロール。

7. Peg-IFN リバビリン併用治療無効の HIV/HCV 重複感染例への低容量 PEG-IFN 長期治療。
8. HIV 感染症における肝障害機序の検討。
9. HIV 感染合併肝炎患者の治療法と薬剤耐性に関する研究。
10. 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。
11. HIV 感染症診療医と B 型肝炎、C 型肝炎を含む肝臓病の診療医の連系の強化。

C. 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・HBV 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。
2. 全体では、5988 例中 377 例（6.4%）において HBs 抗原が陽性であった。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。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。
3. 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。

4. 班研究で施行した HIV・HBV 重複感染例の肝疾患検討結果

4-1. 252 例 (男 243 例、女 9 例) が検討された。初診時平均年齢は 39.5 ± 5.6 歳であった。HIV 推定感染経路は、血液製剤 14(6.1%)、MSM 186(80.9%)、Heterosexual 24(10.4%)、IVDU 2(0.9%)、その他 4(1.7%)であった。

4-2. HBV 感染判明時の血清アルブミン値 (146 例) は平均 3.9 ± 0.7 (g/dL) であった。平均観察期間 3.9 ± 4.1 (年) を経た後の血清アルブミン値 (83 例) は平均 4.1 ± 0.6 (g/dL) であった。4.0 g/dL 以上の症例は 61 例 (73%)、3.5 g/dL 以上 4.0 g/dL 未満の症例は 14 例 (17%)、3.0 g/dL 以上 3.5 g/dL 未満の症例は 5 例 (6%)、3.0 g/dL 未満の症例は 3 例 (4%) であった。

4-3. HBV 感染判明時の血清ビリルビン値 (208 例) は、平均 1.0 ± 2.2 (mg/dL) であった。平均観察期間 3.9 ± 4.1 (年) を経た後の血清ビリルビン値 (164 例) は平均 1.2 ± 1.1 (mg/dL) であった。1.0 mg/dL 未満の症例は 122 例 (70%)、1.0 mg/dL 以上 2.0 g/dL 未満の症例は 26 例 (15%)、2.0 g/dL 以上の症例は 26 例 (15%) であった。なお、血清ビリルビン値 1.0 mg/dL 未満の 122 例中 97 例 (80%)、1.0 mg/dL 以上 2.0 g/dL 未満の 26 例中 22 例 (85%)、2.0 g/dL 以上の 26 例中のすべてに

HAART が導入されていた。

4-4. 観察開始時/最終観察時における HBV-DNA 値は、高レベル (10^6 copies/mL 以上)→高レベル 41 例 (27%)、高レベル→低レベル (10^6 copies/mL 未満) 61 例 (42%)、低レベル→高レベル 2 例 (1%)、低レベル→低レベル 44 例 (30%) であった。また、高レベル→高レベル 41 例中 20 例 (49%)、高レベル→低レベル 61 例中 53 例 (87%)、低レベル→高レベル 2 例中 1 例 (50%)、低レベル→低レベル 44 例中 31 例 (70%) に HAART が導入されていた。HBV 陽性判明時に HBV-DNA が高レベルであった症例の約 3 割が HBV-DNA は高レベルのままであった。

4-5. HBV 感染判明時の血清 ALT 値 (252 例) は、平均 203 ± 583 (IU/L)、中央値 36 (IU/L) であった。平均観察期間 3.9 ± 4.1 (年) を経た後の血清 ALT 値 (252 例) は、平均 48 ± 84 (IU/L)、中央値 30 (IU/L) であった。30 (IU/L) 未満の症例は 107 例 (50%)、30 (IU/L) 以上 40 (IU/L) 未満の症例は 33 例 (16%)、40 (IU/L) 以上 80 (IU/L) 未満の症例は 52 例 (24%)、80 (IU/L) 以上 200 (IU/L) 未満の症例は 16 例 (8%)、200 (IU/L) の症例は 5 (2%) であった。なお、145 例中 (57%) に HAART が導入されていた。

4-6. CD4 陽性 T 細胞数が $200/\mu\text{l}$ 未満の例は初診時には 221 例中 82 例 (37%)、最終観察時では 211 例中 37 例 (17%) であった。

4-7. HBV の遺伝子型では、測定された 73 例のうち、A が 58 例 (79%)、B が 6 例 (4.1%)、C が 7 例 (9.6%)、D が 1 例、

A/G が 1 例、H が 3 例 (4.1%) であり、非 HIV 感染例において B、C が多いことは著明な違いを見せた。近年の我が国における B 型急性肝炎においては、遺伝子 A の HBV によるものが増加しているが、それに比べても遥かに高率であった。

5. HIV 感染例で最近問題となっている B 型急性肝炎の現状に関し検討を行い、非 HIV 感染例と HIV 感染の両者に genotype A の HBV による B 型肝炎が拡大してきていることを確認した。また、genotype A の HBV を含む急性 B 型肝炎は、HIV 感染例では非 HIV 感染例に比して、高率に持続感染化することが明らかとなった。

6. HIV/HBV 重複感染・HBsAg 陽性の B 型慢性肝炎患者のうち HAART を開始例について検討した。現在のところ、HIV/HBV 重複感染例では抗 HBV 薬 2 剤(3TC: ラミブジン、TDF: テノホビル)を含むレジメが、HAART 導入時の肝障害に対して有効であると考えられるが、更なる経過観察および検討が必要である。

7. B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法 (特にラミブジン) の効果を HIV 感染者と非感染者とで比較した結果、前者における抗ウイルス効果は有意に劣ることが判明した。尚、両者において YMDD 変異の出現率はほぼ同様であった。また、HIV 感染者への急性 B 型肝炎遷延化例にエンテカビルを投与したところ HIV 量が 1 log 低下した症例を経験しており (論文準備中)、本薬剤使用の是非について検討すべきである。

8. 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に、肝疾患を合併する HIV 感染例に対する肝弾性検査 (ファイ

ブロスキャン) の適用を拡大し検討した。HCV 重複感染例における慢性肝炎進展度の現場における非観血的な把握を容易に行なうことが可能になった。

9. HIV 感染症合併慢性 C 型肝炎に対して、リバビリン併用 Peg-IFN 療法を続行している。Sustained virological response(SVR)が得られた例は、約 35% 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。

10. C 型肝炎に対する PegIFN 療法の新規導入者が増えた一方で、IFN 製剤に不応性の難治な症例も増加傾向にある。今後 IFN が無効であった症例に対する PegIFN を含む IFN 製剤の少量長期導入を開始した。20 症例を目標に置いているが、先行研究として開始した症例を除くと、現在の処、数名のみのエントリーである。

11. HIV・HCV 重複感染症に対する生体肝移植のために、更に安全なドナー肝手術法の改良を図っている。サイクロスポリンに抗 HCV 効果があるとの in vitro の実験結果を受けて、肝移植後のリバビリン併用ペグ・インターフェロン治療への反応不良に対して、免疫抑制剤をタクロリムスからサイクロスポリンへ変更する試みを行なっている。一部の症例では著効を認めており、HIV 感染例への肝移植後の抗 HCV 療法のオプションとして採用されうると考えられた。

12. エイズ患者より分離した HIV 株の一つ (SDA-1) が肝臓由来細胞に感染し増殖することを見いだした。これが HIV/HCV 重複感染病態に及ぼす影響を明らかにするために SDA-1 の感染能を検討し、正常肝細胞

に感染することを示した。

13. 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。

D. 考察

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・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た。ただし、以前の研究班で行なわれた 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 感染症に重複感染している HBV による肝疾患については、感染からの年数がまだ短いためか、進行肝硬変、肝癌へ進行している例は、現在のところまだ少数であった。しかしながら、肝発癌例も認められてきており、今後は進行肝疾患が増加し

てよくことが懸念される。

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、症例数は充分ではないものの、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開始してきており、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てきている。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行きたい。

HIV・HCV 重複感染症に合併する末期肝硬変・肝癌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。

E. 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。HIV 感染症に合併する B 型肝炎については、班研究を行い、おおまかなデータが得られたが、詳細な解析結果は次年度に報告予定である。

「HBV 感染合併 HIV 感染症の治療ガイドライン」の作成については積み残された。これは、平成 19 年度中に、抗 HBV 薬であるエンテカビル(バラクルード 0.5mg 錠®)に弱いながらも抗 HIV 活性が存在することが判明したためである。HAART 未施行例におけるエンテカビルの投与は、従来の「推奨」から「原則禁忌」になるという劇的な変化を生じた。来年度は、この事実を踏まえてガイドラインを作成する。このガイドラインを含めて、本研究班からの発信を高めて行く予定である。抗 HCV 治療については少量長期投与を開始しており、エンタリー症例を増加させて行く。

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 の使用法については切実な問題となっており、その意義は大きい。ま

た、HIV 感染症における急性 B 型肝炎の高率な慢性化の事実も明らかとなり、当該コホートにおける HB ワクチン投与の推奨を勧める必要があると思われる。

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。HIV・HBV 重複感染例でこれまで HAART が行なわれた症例について、より詳細な症例検討を行ない、ガイドライン作成に供する。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。ペグ・インターフェロン長期投与へのエントリーは、今年度は数例に留まったため、来年度はより広く呼びかけを行なう必要がある。HIV・HCV・HBV 重複感染症におけ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。

F. 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。実態の把握がなされ、治療法の改良も着々と進行しており、予後、QOL の改善が期待される。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. 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.
 3. 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 γ -Dependent Pathway. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
 4. 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 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1661-1666.
 5. Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S108-111.
 6. Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007;37:S38-S43.
 7. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* 2007;37:731-739.
 8. Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. *J Proteome Res* 2007;6:2841-2849. (6.9)
 9. Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-31.
 10. Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus in Japan. *Hep Res* 2007 Sep 17; [Epub ahead of print]
 11. Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2007 Sep 6; [Epub ahead of print]
 12. Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *J Gastroenterol* 2007;42:857-865.
 13. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2008 in press.
14. Honda T, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H, Yamamoto K, Takamatsu J. Effect of Ribavirin, Combination with Interferon in Patients with Hepatitis C, on the Bleeding Risk Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *J Clin Psych* 2008 in press.
 15. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M: Systematic grading of surgical complications in live liver donors. *Liver Transpl* 2007;13:781-782.
 16. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3189-93.
 17. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007;25(4):310-2.
 18. Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Makuuchi M. Preemptive treatment of fungal infection based on plasma (1 \rightarrow 3) beta-D-glucan levels after liver transplantation. *Infection.* 2007 Oct;35(5):346-51. Epub 2007 Sep 20.
 19. Takemura N, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct;52(10):2472-7. Epub 2007 Mar 16. Review.
 20. Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Matsui Y, Makuuchi M. Blood eosinophilia after living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1540-3.
 21. Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Histologic eosinophilia as an aid to diagnose acute cellular rejection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2007 ;21(2):214-8.
 22. 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;13:964-969.
 23. Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007;42:329-335.
 24. Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *J Gastroenterol* 2007;42:857-865.
 25. Enomoto S, Tamai H, Oka M, Shingaki N, Shiraki T, Takeuchi M, Deguchi H, Magari H, Inoue I, Iguchi M, Yanaoka K, Arii K, Fujishiro M, Yahagi N, Yotsuyanagi H, Ichinose M. Potent induction therapy with interferon and ribavirin combination therapy does not achieve a higher sustained virological response rate in chronic hepatitis

- C with genotype 1b and high hepatitis C virus RNA level. *Hepatol Res.* 2007;37:692-700.
26. Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, Yotsuyanagi H, Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res.* 2007;37:661-6.
27. Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med.* 2007;46(7):359-62.
28. Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS.* 2007;21(2):264-5.
29. Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K. Hepatitis B Virus-Infectivity of Chimeric Mice with Liver Repopulated by Serially Subcultured Human Hepatocytes. *Hepatology* 2007 in press
30. Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol.* 2007;79(12):1811-7.
31. Jeong SC, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13(40):5343-50.
32. Jeong S, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13(39):5188-95.
33. Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Aisaka Y, Kohno H, Aimitsu S, Chayama K. Serum HBV-RNA is a Predictor of Early Emergence of YMDD Mutant in Patients Treated with Lamivudine *Hepatology* 2007; 45(5)1179-1186.
34. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S; The Virus Reduction Therapy Study Group. Double filtration plasmapheresis and interferon

- combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology Research* 2007;37:701-10.
35. Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H, Miyasaka K. Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;69:376-380.
36. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Aribu S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45:118-127.
37. Itose I, Kant T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushiji T, Oze T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Katayama K, Kato M, Hayashi N. Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. *J Med Virol.* 2007;79:511-521.
38. Ito K, Tanaka Y, Kato M, Fujiwara K, Sugauchi F, Sakamoto T, Shinkai N, Orito E, Mizokami M. Comparison of complete sequences of hepatitis B virus genotype C between inactive carriers and hepatocellular carcinoma patients before and after seroconversion. *J Gastroenterol.* 2007;42:837-844.
39. Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Oze T, Inoue Y, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hayashi N. Initial viral response is the most powerful predictor of the emergence of YMDD mutant virus in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *Hepatology Res* 2007
40. Kanda A, Takehara T, Ohkawa K, Kato M, Tatsumi T, Miyagi T, Sakamori R, Yamaguchi S, Uemura A, Kohga K, Sasakawa A, Hikita H, Kawamura K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Early emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus in a patient with hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology Res* 2007
41. 熊田博光、豊田成司、泉並木、岡上武、伊藤義人、加藤道夫、飯野四郎、HCV RNA定量キット コバス TaqMan HCV「オート」の検討 | コバス TaqMan HCV「オート」に関する共同研究 — 中間報告 — *医学と薬学* 2007;58:595-605.

42. 加藤道夫. HBe 抗原陽性例に対する治療 2007 : 12, 10-13.
43. 加藤道夫 診療の秘訣 ペグインターフェロン・リバビリン併用治療抵抗性 C 型慢性肝炎の診療, *Moderan Physician* 2007;27:1284-1291
44. 加藤道夫 私の処方 難治性 C 型慢性肝炎に対する Two-step IFN rebound therapy (TIRT), *Moderan Physician* 2007;27:1284-1291.
45. 加藤道夫 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療 -現況と今後の展望, , *医学のあゆみ* 2007;223:153-156.
46. Zhang J, Yamada O, Kawagishi K, Yoshida H, Arakia H, Yamaoka S, Hattori T, and Shimotohno K. Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein. *Virology* 2007;369: 198-205.
47. Usami O, Ashino Y, Komaki Y, Tomaki M, Irokawa T, Tamada T, Hayashida T, Teruya K, Hattori T. Efavirenz-induced neurological symptoms in rare homozygote CYP2B6 *2/*2 (C64T). *Int. J. STD AIDS*. 2007;18:575-576.
48. Zhang J, Hattori T. Small RNA Molecules as Therapeutic Gents for Viral Infectious Diseases, *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2007;2: 103-113.
49. 服部俊夫, AIDS とはどういう病気か, 井村裕夫(編), わかりやすい内科学 (第3版), 文光堂, 東京, 441-443, 2008.
50. 服部俊夫, 岡田信司. HIV 感染症. 佐藤徳太郎(編) 内部障害のリハビリテーション. 医歯薬出版株式会社 213-228, 2007
51. Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int.* 2006;26:90-96.
52. Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, Yotsuyanagi H, Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res.* 2007;37:661-6.

2. 口頭発表

1. Koike K. Oxidative stress and iron in HCV-associated hepatocarcinogenesis. *BioIron* 2007. 2nd Congress of the International BioIron Society, Kyoto, 2007.
2. K Moriya, H Miyoshi, S Shinzawa T Tsutsumi, H Fujie, Y Shintani, H Yotsuyanagi, T Suzuki, T Miyamura, Y. Matsuura, K Koike. FK506 ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress in hepatitis C virus infection. 42nd Annual Meeting of the EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, Barcelona, 2007.

3. K Moriya, H Miyoshi, S Shinzawa T Tsutsumi, H Fujie, Y Shintani, H Yotsuyanagi, T Suzuki, T Miyamura, Y. Matsuura, K Koike. Amelioration of Metabolic Disturbances and Oxidative Stress in Hepatitis C Viral Infection by FK506 (Tacrolimus). HepDart, Maui, 2007.
4. Koike K. Molecular Basis for Synergy between HCV Infection and Alcohol in Hepatocarcinogenesis. 2nd International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis (ALPD), Kobe, 2007.
5. Yotsuyanagi H, Yamada N, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yasuda K, Ino S, Koike K. Nucleoside and amino acid sequences determining the fate of persistent hepatitis B virus infection with seroconversion to anti-HBe antibody. Asian Pacific Digestive Week (APDW), Kobe, 2007.
6. Takeya Tsutsumi, Mami Matsuda, Kyoji Moriya, Hideyuki Miyoshi, Hajime Fujie, Yoshizumi Shintani, Hiroshi Yotsuyanagi, Tetsuro Suzuki, Tatsuo Miyamura, Kazuhiko Koike. Proteomics Analysis Reveals Overexpression of Prohibitin in Cultured Cell and Mouse Expressing Hepatitis C Virus Core Protein. International Liver Cancer Association, 1st annual Meeting, Barcelona, 2007.
7. Koike K. Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in HCV Infection. Hepatic Inflammation and Immunity 2008, Galveston, 2008.
8. T. Honda, Y. Katano, H. Toyoda, T. Kumada, K. Hayashi, M. Ishigami, I. Nakano, K. Yamamoto, J. Takamatsu, H. Goto. Additional effect of Ribavirin during Peginterferon and Ribavirin combination therapy. Hepatitis Single Topic Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases, Chicago, 2007.
9. 本多 隆、片野義明、中野 功、石上雅敏、林 和彦、竹田泰史、森井正哉、後藤新太郎、西野正路、舘 佳彦、葛谷貞二、岩田浩史、土居崎正雄、後藤秀実、豊田秀徳、熊田 卓、山本晃士、高松純樹。凝固障害患者（主に血友病）におけるC型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果。第37回日本肝臓学会西部会、長崎、2007。
10. 阿部 泰尚、渡邊 珠代、本田 元人、瀧永 博之、立川 夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。1年間続く間欠熱を主訴とし、診断に苦慮した肺外結核（結核性脊椎炎、肝結核、腹部リンパ節結核）の1例 第543回日本内科学会関東地方会 東京、2007
11. 瀧永博之、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、白阪琢磨、木村 哲、岡 慎一。日本人とザンビア人におけるcytochromeP450 2B6の遺伝子型と抗HIV-1薬Efavirenzの血中濃度の比較、およびその減量投与 第81回日本感染症学会総会 京都、2007。
12. 渡辺珠代、安岡 彰、阿部泰尚、神村麻穂子、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、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。HIV合併ニューモシスチス肺炎における β -D-glucan値の臨床的意義に関する検討。第81回日本感染症学会総会 京都、

2007

13. 阿部泰尚、本田元人、渡辺珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、源河いくみ、瀧永博之、立川夏夫、照屋勝治、菊池 嘉、片野晴隆、岡 慎一。 HIV に合併した Multicentric Castleman Disease (MCD) 3 例 第 81 回日本感染症学会総会 京都、2007。

14. 立川夏夫、柳澤邦雄、後藤耕治、神村麻穂子、渡辺珠代、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、仲村秀太、塚田訓久、岡 慎一。 AIDS リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) 18 例の臨床的特徴の検討 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

15. 渡辺珠代、安岡 彰、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。 当院における HAART 時代の HIV 日和見合併症の動向 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

16. 神村麻穂子、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、渡辺珠代、本田元人。塚田訓久、田沼順子、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。 抗 HIV 療法 naïve 患者 124 例における Atazanavir の治療成績 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

17. 矢崎博久、後藤耕治、仲村秀太、柳澤邦雄、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、

岡 慎一。 当院での初回療法で使用された抗 HIV 薬の変遷と FPV 投与者の経過について 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

18. 林田庸総、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一。 efavirenz の血中濃度に関わる CYP2B6 の遺伝子多型についての解析 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

19. 島谷倫次、矢野邦夫、菊池 嘉、高山義浩、白阪琢磨、中野真人、鈴木謙二、岡 慎一。 エプジコム錠 (ラミブジン/硫酸アバカビル) の日本人 HIV 感染症患者を対象とした薬物動態試験 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

20. 仲村秀太、後藤耕治、柳澤邦雄、渡辺珠代、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。 当センターにおける急性 HIV 感染症 96 例の臨床検討 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。

21. 本田美和子、仲村秀太、後藤耕治、柳澤邦雄、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。 高齢者 HIV 感染者に高率に起こった lopinavir/ritonavir との関連を疑う不整脈の検討 第 21 回エイズ学会学術集会・総会、広島、2007

22. 本田元人、後藤耕治、仲村秀太、柳澤邦雄、神村麻穂子、渡辺珠代、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一。 日本人 HIV 患者における abacavir 関連 Hypersensitivity Reaction の発症頻度