

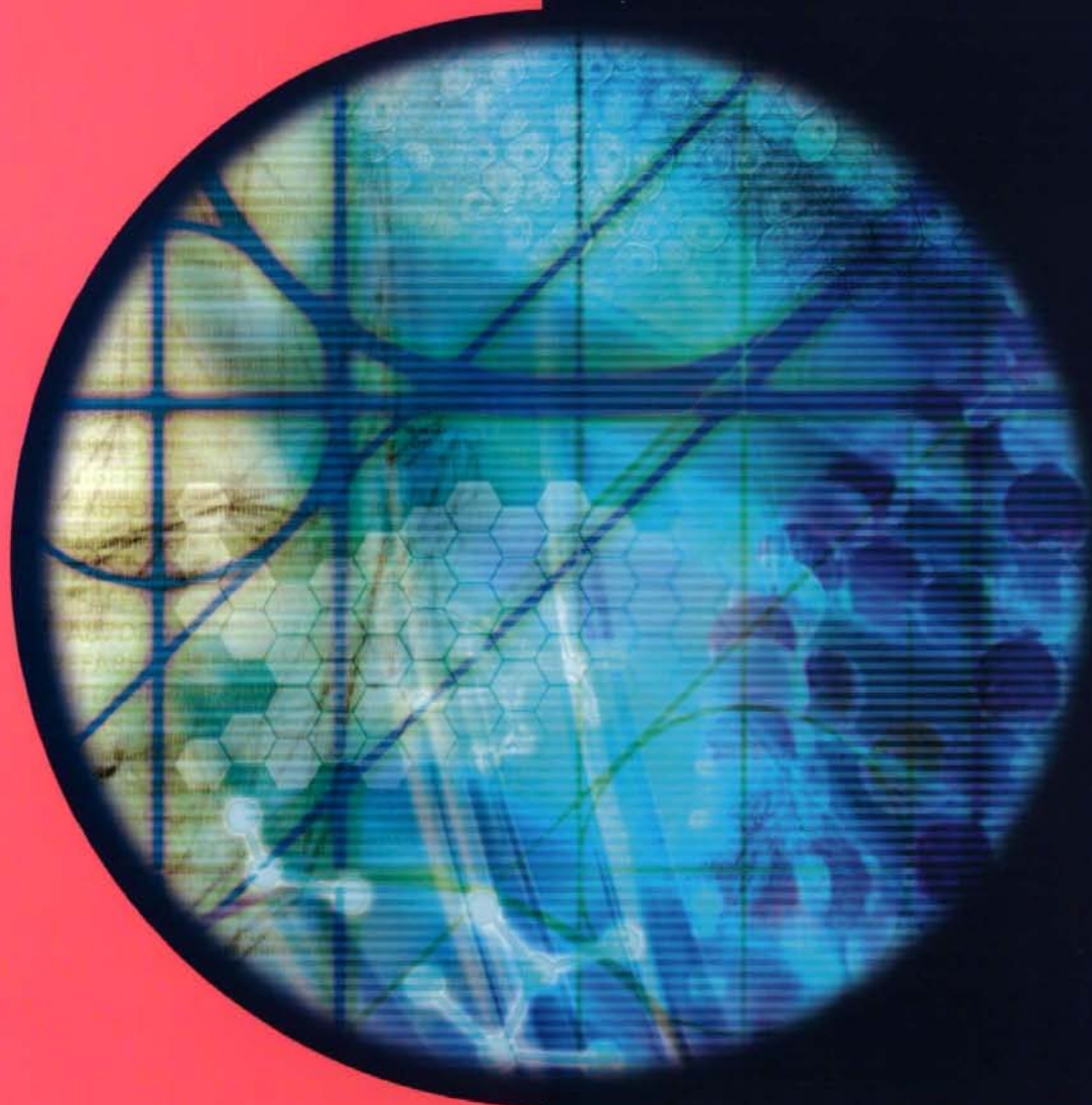
200830006A

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20年度

総括・分担研究報告書



研究代表者 **小池和彦**

東京大学 感染症内科 教授

平成21(2009)年3月

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小池 和彦
東京大学医学部感染症内科 教授

平成21(2009)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感染例の生命予後は大幅に改善してきた。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) 感染症による肝臓死が多いが、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必要である。

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年計画の最終年であったが、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、(リバピリン併用) 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。

今年度はHBV重複感染時のHIV感染症の治療ガイドラインを策定した。B型肝炎はC型肝炎に比して予測できない変化が多いため、HIV非感染のB型肝炎においても簡便なガイドラインを策定することが困難である。極言すれば、一例一例異なるテイラーメイド治療が必要

ともいえる感染症である。今回のガイドライン策定によって、現場におけるHIV・HBV重複感染例に抗ウイルス療法において、HIV感染症を診る臨床家への手助けができると考えているが、難しい例においてはB型肝炎に詳しい肝臓専門医へのコンサルトが必要と思われる。我々としても、更に情報を更新し、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21年3月

研究代表者 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20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 ----- 14
小池 和彦
2. HIV・HBV 重複感染時の診療ガイドライン (2008 年版) ----- 25
四柳 宏、小池 和彦
3. HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎における HBV ウイルス変異についての研究 ----- 68
高松 純樹
4. 血友病 HIV / HCV 重複感染における Fibroscan の検討 ----- 71
菊池 嘉
5. HIV/HBV 重複感染に対する治療—HIV 合併 HBV : 治療に難渋した症例— ----- 76
正木 尚彦
6. 広島大学病院における HIV/HBV, HIV/HCV 重複感染に対する治療の現況と
重複感染者の非 AIDS 関連死の検討 ----- 80
茶山 一彰
7. HIV/HCV 重複感染者に対する C 型肝炎治療の工夫 ----- 87
髭 修平
8. 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 ----- 92
加藤 道夫

9. ニューモシステイス肺炎で発症したH I V / H B V 重感染例 -----	94
四柳 宏	
10. 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 -----	98
菅原 寧彦	
11. HIV・HBV重複感染の症例検討 -----	102
服部 俊夫	
III. 研究成果に関連した刊行物（総説抜粋）-----	107

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

研究代表者 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。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、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が明らかになった。新規のB型肝炎合併を防ぐため、HBワクチン投与を推進して行くことも推奨された。HIV感染症に合併する慢性肝疾患について、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。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、まだ少数であるが、診療上の大きな問題となっていることが明らかになった。HBV感染症に対するHAARTの影響の検討の結果、テノホビル+3TC or FTC投与例においては合併するB型肝炎の経過は、短期間の観察ではあるが、良好であることが明らかとなった。HBV感染合併HIV感染症の治療ガイドラインが作成された。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。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。

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. HBV感染合併HIV感染症の肝障害の実態を、班員施設の共同研究によって詳細に調査する。
2. HBV感染合併HIV感染症の治療ガイドラインを作成する。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

6. 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。
7. HIV感染症における肝障害機序の検討。
8. HIV感染合併肝炎患者の治療法と薬剤耐性に関する研究。
9. 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。
10. 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関係の強化。

C. 結果

1. 班研究として施行したHIV・HBV重複感染例の肝疾患検討の結果、以下のことが明らかとなった。

- 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。
- ②HBV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。
- ③HBV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 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。

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。

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。

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、それに比べても遙かに高率であった。

2. HIV・HBV 重複感染時の診療ガイドライン (2008 年度版) を作成、出版した。

3. 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。

4. HBV は、8 つの genotype に分類され、さらにいくつかの subgenotype に分類される。この subgenotype の違いにより病態や治療効果が異なるため、臨床的に有用である。HIV と HBV は重複感染の可能性が高いので本研究において、HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎における HBV subgenotype を解析し、その臨床的、ウイルス学的な特徴を検討した。B 型慢性肝炎 (CHB) における HBV subgenotype の分布は Ce と Bj であり、6% に Ae が存在していた。B 型急性肝炎 (AHB) では、Ae、B2、B3、C1 などの海外型 HBV subgenotype が約 40% を占めていた。HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎 (CHB+HIV)

における HBV subgenotype は、Ae であり、men who have sex with men (MSM) であった。CHB、AHB、CHB+HIV の 3 グループに subgenotype Ae が存在しており、合計 16 例の subgenotype Ae を full-length sequence の解析を行った。CHB+HIV は、AHB と MSM の CHB とウイルス学的に相同性を認めたが、HIV 重感染による特定の変異は、確認できなかった。

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た。まだ、治療観察期間が短いため早計な結論は出せないが、テノホビルと 3TC あるいは FTC を含む HIV 治療が、合併する B 型肝炎の治療にも有用である可能性がある。更なる経過観察および検討が必要である。

7. エンテカビルによる HIV 耐性株誘発の警告が出される前に、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された例が 10 例近く経験された。うち一例でのみ M184V 変異が検出されたが、残りの症例では変異株は見つかっていない。

8. 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。

9. 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。

10. 東京大学では、C 型肝炎陽性患者の生体部分肝移植後、予防的インターフェロン+リバビリン投与を施行している。1998 年 6 月-2008 年 5 月に生体部分肝移植を施行した患者のうち C 型肝炎陽性の 105 例の治療成績を評価した。年齢は中央値で 55 歳、男性 76 人女性 29 人。術前の MELD スコアは平均で 18、肝細胞癌合併症例が 60 例 (57%)、HBV との混合感染が 2 例、HIV との混合感染が 6 例、genotype 1b が 84 例 (80%) であった。術後中央値で 26 病日に、95 例の症例で治療開始した。2008 年 12 月現在、2 年以上治療を継続できている症例は 65 例であり、うち sustained viral response (SVR) 症例は 32 例である。免疫抑制剤は、タクロリムス+ステロイドを使用した。C 型肝炎陽性症例の 5 年生存率は 79% であった。

11. 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・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。

また、班員の 7 施設における共同研究によって、HIV・HBV 重複感染症における肝疾患の実態が明らかとなった。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 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、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（テノホビル＋3TC or FTC）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足

枷である。

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。通常の慢性 C 型肝炎患者に比して HCV 量が約 1 オーダー以上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。

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、詳細な解析がなされた。

HIV・HBV 重複感染時の診療ガイドライ（2008 年度版）を作成、出版した。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、耐性株を誘発することが判明したことについては、緊急避難的な短期間のエンテカビル投与以外は原則的に

なわないという形で作成されている。

抗 HCV 治療については少量長期投与を開始しており、エント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 B 型急性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が作成、出版された。しかし、B 型肝炎の治療は C 型肝炎に比べ、テイラーメイド治療を必要とするところが大きく、今後もどこかで改訂が必要であると考えられた。

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。peg-インターフェロン長期投与へのエントリーは、残念ながら数が伸びていない。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といえる。

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) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatology Res* 2009 in press.
- 2) Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009 in press.
- 3) Hongo M, Ishizaka N, Furuta K, Yahagi N, Saito K, Sakurai R, Matsuzaki G, Koike K, Nagai R. Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2008 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 4) Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, Koike K, Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular localization. *J Biol Chem* 2009;284:3513-3520.
- 5) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis

- in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. *Atherosclerosis* 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 6) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Colonization and/or infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a case control study. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:155.
- 7) Togo M, Hashimoto Y, Iso-O N, Kurano M, Hara M, Kadowaki T, Koike K, Tsukamoto K. Identification of a novel mutation for phytosterolemia. Genetic analysis of two cases. *Clin Chim Acta* 2009;401:165-169.
- 8) Koike K. Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C Viral Infection. *J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
- 9) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. *Biomed Chromatogr* 2008 Nov 27. [Epub ahead of print]
- 10) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. *J Clin Invest* 2008;118:683-694.
- 11) 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 α in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-31.
- 12) 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. *Hepatology* 2008;38:310-314.
- 13) 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. *Hepatology* 2008;38:252-258.
- 14) 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;10:110-116.
- 15) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular Basis for the Synergy between Alcohol and Hepatitis C Virus in Hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatology* 2008;23:S87-91.
- 16) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2008;48:858-879.
- 17) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res* 2008;31:485-92.
- 18) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A,

- Toda EI, Koike K, Yamakado M. Relationship between Albuminuria, Low eGFR, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Women. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:164-170.
- 19) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepato Res* 2008;38:775-783.
- 20) Matsuzaki G, Ishizaka N, Furuta K, Hongo M, Saito K, Sakurai R, Koike K, Nagai R. Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol* 2008;587:237-42.
- 21) Okada H, Kitazawa T, Harada S, Itoyama S, Hatakeyama S, Ota Y, Koike K. Combined treatment with oral kanamycin and parenteral antibiotics for a case of persistent bacteremia and intestinal carriage with *Campylobacter coli*. *Intern Med* 2008;47:1363-1366.
- 22) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review. *Int J Hematol*. 2007;85:287-93.
- 23) Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y, Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, Takamatsu J, Yamamoto K, Naoe T, Kojima T. L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2008;14:556-63.
- 24) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology*. 2008;51:21-5.
- 25) 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 Japanese patients with HIV. *Hepato Res* 38 : 310-314, 2008.
- 26) Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Makuuchi M. Spleen size of live donors for liver transplantation. *Surg Radiol Anat* 2008 Aug;30(6):515-8.
- 27) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Kokudo N, Omata M, Makuuchi M. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure intransplant recipients *Hepato Res* 2008 Aug 28. [Epub ahead of print]
- 28) Kawaoka T, Takahashi S, Aikata H, Azakami T, Saneto H, Takaki S, Jeong SC, Asahara T, Ito K, Chayama K. Beneficial effects of living-donor liver transplantation on esophageal varices. *J Gastroenterol*. 2008;43(12):982-9.
- 29) Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: A randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 in press.

- 30) Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, Chayama K. Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol*. 2008 Sep;89(Pt 9):2108-13
- 31) Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Itamoto T, Asahara T, Arihiro K, Chayama K. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2008;43(7):550-7.
- 32) Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Apr;17(4):846-54.
- 33) Jeong S, Kawakami Y, Kitamoto M, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Uka K, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Prospective study of short-term peginterferon-alpha-2a monotherapy in patients who had a virological response at 2 weeks after initiation of interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;23(4):541-5.
- 34) Takaki S, Kawakami Y, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Nakanishi T, Kitamoto M, Moriya T, Satoh K, Chayama K. Eicosapentaenoic acid could permit maintenance of the original ribavirin dose in chronic hepatitis C virus patients during the first 12 weeks of combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. A prospective randomized controlled trial. *Intervirology* 2007;50(6):439-46.
- 35) Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K, Yoshizato K. Susceptibility of chimeric mice with livers repopulated by serially subcultured human hepatocytes to hepatitis B virus. *Hepatology* 2008; 47(2):435-46
- 36) 高橋祥一, 茶山一彰. ウイルス性肝炎 : B型肝炎2 インターフェロン療法. *治療学* 2008;42(1):19-23.
- 37) 高橋祥一, 茶山一彰. 我が国における最新の治療ガイドライン. *Modern Physician* 2008;28(1):8-10.
- 38) 高橋祥一, 茶山一彰. 肝臓病の原因とメカニズム. *からだの科学* 2008;258:15-18.
- 39) Yoshida S, Hige S, Yoshida M, Yamashita N, Fujisawa S, Sato K, Kitamura T, Nishimura M, Chuma M, Asaka M, Chiba H. Quantification of lamivudine-resistant HBV mutants by a type-specific TaqMan minor groove binder probe assay in patients with chronic hepatitis B. *Ann Clin Bio* 2008; 45: 59-64.
- 40) Chuma M, Hige S, Nakanishi M, Ogawa K, Natsuzaka M, Yamamoto Y, Asaka M. 8-OHdG is a Risk Factor for Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1431-1436.

- 41) 髙修平、中馬誠、山本桂子、山本洋一、中西満、浅香正博. 血液中に測定される HCV-RNA 定量値の意味. 臨床消化器内科 2008;23:132-136.
- 42) 髙修平. ウイルス肝炎(壊死炎症の繰り返し)の線維進展. 肝胆膵 2008; 57: 241-247.
- 43) 髙修平、中西 満、中馬 誠、浅香正博. 肝硬変の成因別実態 2008. 「肝硬変の成因別実態 2008」恩地森一監修 中外医学社 東京 62-65.
- 44) A. Theo, T. Masebe, Y. Suzuki, H. Kikuchi, S. Wada, C. L. Obi, P. O. Bessong, M. Usuzawa, Y. Oshima, T. Hattori. *Peltophorum africanum*, a traditional South African medicinal plant that contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid, The Tohoku Journal of Experimental Medicine, In press.
- 45) Jing Zhang; Osamu Yamada; Kenji Kawagishi; Hiromasa Araki; Shoji Yamaoka; Toshio Hattori; Kunitada Shimotohno. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300. Virology, 379(2), 306-313, 2008.
- 46) Peng Xiao, Osamu Usami, Yasuhiro Suzuki, Hong Ling, Nobuaki Shimizu, Hiroo Hoshino, Min Zhuang, Yugo Ashino, Hongxi Gu and Toshio Hattori. Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through CXCR4. AIDS, 22, 1749-1757, 2008.
- 47) Masako Mizusawa, Mizuho Kawamura, Mikio Takamori, Tetsuya Kashiyama, Akira Fujita, Motoki Usuzawa, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Ikuya Yano and Toshio Hattori. Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis. Clinical Vaccine and Immunology, 15(3), 544-8, 2008.
- 48) M. Usuzawa, Haorile Chagan Y, J. Imamura, J. Pyanoot, P. Warunya, P. Medeira, C. S. Demetria, M. E. Miranda, Y. Suzuki, H. Oshitani, T. Hattori. Anti rabies antibodies in Japanese volunteers immunized with imported vaccine. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 39(suppl1), 68-71, 2008
2. 口頭発表
- 1) Koike K: Steatosis, liver injury and hepatocarcinogenesis in HCV infection. Hepatic Inflammation and Immunity 2008, Galveston, 2008.
- 2) Abe K, Murakami K, Takamiya S, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Shoji I: Identification of hnRNPH1 and hnRNPF as binding partners for HCV core protein. p210, 15th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, San Antonio, 2008.
- 3) Yotsuyanagi H, Yamada N, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Itoh F, Iino S, Koike K. Hepatitis B virus splicing variants emerge and dominate in the immune clearance phase of chronic hepatitis B. #677, 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Milan, 2008.
- 4) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K,

Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K: Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. #1071, 59TH Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Disease, San Francisco, 2008.

5) 大藏照子, 今井順子, 森下芳孝, 高松純樹. コバス TaqMan HCV「オート」を用いた HCV-RNA 定量検査の有用性. 第 55 回 日本臨床検査医学会学術集会、名古屋、2008

6) 松本裕之, 森下芳孝, 高松純樹. 検体検査室の業務改善-24 時間リアルタイム測定と病棟回診前検査の実施-. 第 55 回 日本臨床検査医学会学術集会、名古屋、2008.

7) 高橋祥一, 川上由育, 茶山一彰. 高齢者 (70 歳以上) C 型慢性肝炎における PEG-IFN α -2b/Ribavirin 併用療法の治療成績. 第 94 回日本消化器病学会総会. 2008 年 5 月 9 日. 福岡

8) 高橋祥一, 河岡友和, 茶山一彰. 生体肝移植後のウイルス肝炎に対する治療. 第 94 回日本消化器病学会総会 2007 年 5 月 10 日. 福岡

9) 高橋祥一, 河岡友和, 高木慎太郎, 今村道雄, 川上由育, 相方 浩, 田原裕之, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正, 茶山一彰. B 型肝炎ワクチン投与による生体肝移植後の B 型肝炎再発予防. 第 44 回日本肝臓学会総会. 2008 年 6 月 6 日. 松山.

10) 高橋祥一, 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正 肝移植後 C 型肝炎に対するペグイン

ターフェロン/リバビリン療法 10 ヶ月で SVR が得られるも、肝不全を来し死亡した症例 第 26 回日本肝移植研究会 2008 年 6 月 20 日. 東京

11) 高橋祥一, 川上由育, 茶山一彰 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b/Ribavirin 併用療法の治療成績 - 広島肝臓 study group -による多施設共同研究. 第 50 回日本消化器病学会大会 2007 年 10 月 1 日. 東京

12) 長沖祐子, 高橋祥一, 木村友希, 阿座上隆広, 片村嘉男, 河岡友和, 高木慎太郎, 柘植雅貴, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 兵庫秀幸, 川上由育, 相方 浩, 茶山一彰, 藤井輝久, 高田 昇 当院における HIV/HCV 重複感染の現況. 第 90 回日本消化器病学会中国地方会 2008 年 12 月 7 日. 米子

13) Hige S, Yamamoto Y, Sho T, Natsuzaka M, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Yoshida S, Asaka M. Quantification of hepatitis B virus mutants resistant to lamivudine by peptide nucleic acid clamping. Conference Hepatitis B & C Virus Resistance to Antiviral Therapies. Paris France 2008

14) Hige S, Ogawa K, Horimoto H, Kohara T, Nakanishi M, Chuma M, Nagasaka A, Asaka M. Apoptotic effects and ALT decrease by ribavirin for patients with chronic hepatitis C. 59th Annual meeting of the American association for the study of liver diseases. San Francisco USA 2008

15) 髭 修平, 中馬 誠, 浅香正博. HBe 抗原陽性肝炎に対する抗ウイルス療法. 第 94 回日本消化器病学会総会、福岡市、2008

- 16) 髭 修平、永坂 敦、山本義也、成瀬宏仁、西 研、工藤峰生、露口雅子佐賀啓良、大原行雄、舘山美樹、熊谷研一、紺野 潤、高木智史、高柳俊明、川西輝明、宮城島拓人、武藤修一、山城雅明、中西 満、中馬誠、浅香正博。 B型慢性肝疾患に対するエンテカビル投与の検討。 第102回日本消化器病学会北海道地方会 札幌市 2008
- 17) 髭 修平、狩野吉康、永坂 敦、山本義也、大村卓味、佐賀啓良、宮城島拓人、小西康平、目黒高志、西 研、國枝保幸、渡辺 豊、工藤峰生、紺野 潤、渡辺雅男、常松 泉、岡本宗則、舘山美樹、武藤修一、中馬 誠、浅香正博。 C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用治療の成績。 第102回日本消化器病学会北海道地方会 札幌市 2008
- 18) 髭 修平、中西 満、中馬 誠、浅香正博。 肝硬変の成因別検討。 第44回日本肝臓学会総会 松山市 2008
- 19) 髭 修平、中馬 誠、浅香正博。 HBe抗原陽性肝炎症例に対する年齢と抗HBV治療効果の検討。 第44回日本肝臓学会総会 松山市 2008
- 20) 髭 修平、中西 満、小野澤真弘、加畑馨、中馬 誠、近藤 健、橋野 聡、渡部恵子、大野稔子、浅香正博、田中淳司、今村雅寛、遠藤知之、佐藤典宏、小池隆夫。 血友病合併のHIV/HCV重複感染者に対するC型肝炎治療。 第22回日本エイズ学会 大阪市 2008

I. 知的所有権の出願・取得状況

なし