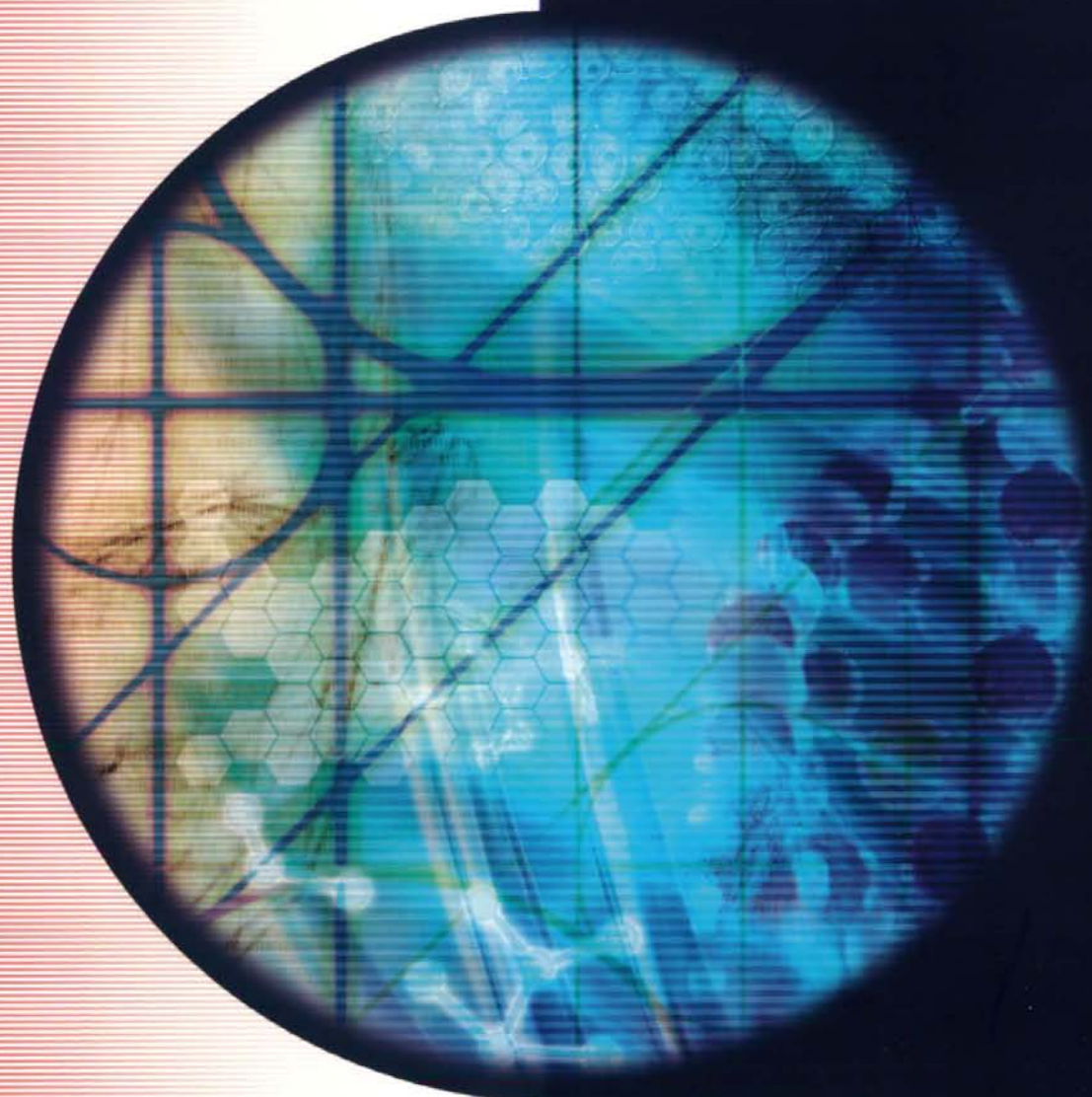


200830006B

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18-20年度
総合研究報告書



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18～20年度 総合研究報告書

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

HAART多剤併用抗レトロウイルス療法の導入後、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。

最終年度である本年は、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、治療の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18～20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 |
| 中村 哲也 | 東京大学医科学研究所 准教授（平成18年度のみ） |

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・HCV 重複感染症に関するエイズ拠点病院アンケート調査結果 ----- 27
小池 和彦
2. 我が国における HIV 感染症に合併する HBV 感染症の実態 ----- 37
小池 和彦、他
3. HIV・HBV 重複感染時の診療ガイドライン（2008 年版） ----- 49
四柳 宏、小池 和彦
4. HIV 陽性 C 型慢性肝炎に対する治療と HIV 陽性 B 型慢性肝炎における
HBV ウイルス変異に関する研究 ----- 93
高松 純樹
5. 血友病 HIV / HCV 重複感染における Fibroscan の検討 ----- 99
菊池 嘉
6. HIV/HBV 重複感染者の病態に関する検討ー HBV 単独感染者との対比 ----- 109
正木 尚彦
7. 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
HIV, HBV に関する基礎的研究 ----- 117
茶山 一彰
8. HIV と肝炎ウイルスの重複感染者における抗 HBV/HCV 治療の実態 ----- 129
髭 修平

9. 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 (HIV 感染者における B 型急性肝炎に対する対応も含めて) -----	135
加藤 道夫	
10. HIV 感染症に合併する B 型肝炎に関する研究 -----	139
四柳 宏	
11. HIV 感染症患者に対する生体部分肝移植 -----	147
菅原 寧彦	
12. HIV・HBV 重複感染の症例検討・SDA-1 株の正常肝臓細胞への感染 -----	153
服部 俊夫	
III. 研究成果に関連した刊行物 (総説抜粋) -----	161

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。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ところ、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共同研究を行った。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。HIV感染例に合併するB型急性肝炎とその経過について詳細な検討が行われ、HIV感染症に合併したB型急性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。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PEG・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)

中村 哲也 (東京大学医科学研究所・准教授)
(平成18年度のみ)

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、全国エイズ拠点病院アンケート調査を行なった。
2. 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。
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関係の強化。

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。
 - ①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。
 - ②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. 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。4.0g/dL以上の症例は61例(73%)、3.5g/dL以上4.0g/dL未満の症例は14例(17%)、3.0g/dL以上3.5g/dL未満の症例は5例(6%)、3.0g/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。1.0mg/dL未満の症例は122例(70%)、1.0mg/dL以上2.0g/dL未満の症例は26例(15%)、2.0g/dL以上の症例は26例(15%)であった。なお、血

清ビリルビン値1.0mg/dL未満の122例中97例(80%)、1.0mg/dL以上2.0g/dL未満の26例中22例(85%)、2.0g/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。

⑤HBV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。

⑥CD4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%)、最終観察時には211例中37例(17%)であった。

⑦HBV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。

3. 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。

4. 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(ファイブプロスキャン)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。

5. 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。

6. 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。

7. 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。また、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。

8. 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。

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. 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。

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。

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 B 型急性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足枷である。

HIV 感染症に合併する C 型肝炎に対するリバピリン併用ペグ・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。リバピ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行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。ペグ・インターフェロン長期投与へのエントリーは、残炎ながら思った増加していない。

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。重複感染症の実態把握がなされ、治療法の改良も進行してきており、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. *Hepatol 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) Seki G, Yamada H, Li Y, Horita S, Ishizaka N, Koike K, Fujita T. Roles of MEK/ERK pathway in vascular and renal tubular actions of angiotensin II. *Vascular Dis Prevent* 2009 in press.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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. *Hepatol Res* 2008;38:310-314.
- 14) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Associated With Carotid Atherosclerosis in Japanese Men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:160-165.
- 15) 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 α -2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2008;38:252-258.
- 16) 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.
- 17) 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 Hepatol* 2008;23:S87-91.
- 18) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:858-879.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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. *Hepatol Res* 2008;38:775-783.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Ishizaka N, Saito K, Furuta K, Matsuzaki G, Koike K, Noiri E, Nagai R. Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-related genes in the rat kidney. *Hypertens Res* 2007;30:195-202.
- 29) 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.
- 30) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of Influenza B Viruses With Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. *JAMA* 2007;297:1435-1442.
- 31) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with *qnrA* in an *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:600-602.
- 32) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Koike K, Hashimoto H, Yamakado M. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:72-76.
- 33) Kitazawa T, Nakayama K, Okugawa S, Koike K, Shibasaki Y, Ota Y. Biphasic regulation of levofloxacin on lipopolysaccharide-induced IL-1 β production. *Life Sci* 2007;80:1572-1577.
- 34) Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with

- micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2007;39:344-346.
- 35) 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.
- 36) 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;29:600-602.
- 37) Tsukada K, Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tatsuno K, Koike K, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Macrophage tolerance induced by stimulation with Toll-like receptor 7/8 ligands. *Immunol Lett* 2007;111:51-56.
- 38) Misawa Y, Yoshida A, Saito R, Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada M, Moriya K, Koike K. Application of loop-mediated isothermal amplification technique to rapid and direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in blood cultures. *J Infect Chemother* 2007;13:134-140.
- 39) Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, Hatakeyama S, Yamaguchi D, Matsuse S, Ishii T, Matsubara T, Yamauchi C, Ota S, Yahagi N, Fukayama M, Koike K. Dengue Hemorrhagic Shock and Disseminated Candidiasis. *Intern Med* 2007;46:1043-1046.
- 40) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S108-111.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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)
- 44) Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A, Tsukada K, Koike K. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother* 2007;13:208-212.
- 45) Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Tatsuno K, Koike K, Kimura S, Kishimoto T, Shibasaki Y, Ota Y. Chlamydophilal antigens induce foam cell formation via c-Jun NH2-terminal kinase. *Microbes Infect* 2007;9:1410-1414.
- 46) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: differences in gender and hypertensive status? *Hypertens Res*

2007;30:1059-1064.

47) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2007;30:1035-1041.

48) 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.

49) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3271-3275.

50) Saito R, Okugawa S, Kumita W, Sato K, Okamura N, Moriya K, Koike K. Clinical epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Proteus mirabilis* isolated from urine samples in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1204-1206.

51) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirol* 2006;49:51-57.

52) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.

53) 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:

343-346.

54) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006;41:292-294.

55) 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.

56) 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.

57) 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 Chemother* 2006;58:673-677.

58) Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Bacterial fragilin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1). *Cell Microbiol* 2006;8:1571-1580.

59) 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.

- 60) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* 2006;12:227-232.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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;4:469-470
- 64) 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;4:469-470
- 65) 本多 隆、片野 義明、後藤 秀実、高松 純樹. 血友病におけるHCV感染症の実態と新しい治療. *血液フロンティア*. 2006;16:61-68
- 66) 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. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:679-80.
- 67) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review. *Int J Hematol*. 2007;85:287-93.
- 68) 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.
- 69) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishihiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology*. 2008;51:21-5.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y,