

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

## 非A非B型肝炎の臨床的総合研究

平成11年度報告書  
総括研究報告書  
分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

## 非A非B型肝炎の臨床的総合研究

平成11年度報告書  
総括研究報告書  
分担研究報告書

# 非A非B型肝炎の臨床的総合研究

## 班員名簿

班 長	飯 野 四 郎	聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科	教 授
班 員	熊 田 博 光	虎の門病院消化器科	部 長
"	清 澤 研 道	信州大学医学部第二内科	教 授
"	小 林 健 一	金沢大学医学部第一内科	教 授
"	各 務 伸 一	愛知医科大学第一内科	教 授
"	岡 上 武	京都府立医科大学第三内科	助教授
"	林 紀 夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	教 授
"	恩 地 森 一	愛媛大学医学部第三内科	教 授
"	佐 田 通 夫	久留米大学医学部第二内科	教 授
"	矢 野 右 人	国立長崎中央病院	院 長
班 友	赤 羽 賢 浩	山梨医科大学第一内科	助教授
"	黒 木 哲 夫	大阪市立大学医学部第三内科	教 授
"	沖 田 極	山口大学医学部第一内科	教 授
〔事務局〕			
聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科 〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1 Tel 044-977-8111			

# 目 次

1. 総括報告	1
主任研究者	飯野 四郎
2. 統一研究 (I) 肝生検像からみたC型慢性肝疾患の肝病変の進展と平均ALT値に関する調査	9
	飯野 四郎
3. 統一研究 (II) 肝生検後に肝細胞癌に至ったC型慢性肝疾患	17
	飯野 四郎
4. 統一研究 (III) 判別式による慢性肝炎と肝硬変による判別 (熊田式の検証)	23
	飯野 四郎
5. C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の効果判定基準の改訂について	26
	飯野 四郎
6. C型肝炎ウイルス高感染地区住民の長期予後	27
	佐田 通夫
7. C型慢性肝炎の自然経過	30
	矢野 右人
8. 超高感度HCVコア抗原測定系の臨床的有用性	33
	清澤 研道
9. C型肝炎硬変、肝癌患者における血清中サイトカインの動態の比較	36
	各務 伸一
10. 液性免疫からみたC型肝炎ウイルス超可変領域のアミノ酸変異とその意義	38
	沖田 極
11. C型慢性肝炎及び肝細胞癌における肝細胞CD81発現の臨床的意義の検討	40
	恩地 森一
12. HCVによる樹状細胞抗原提示能異常の検討	41
	恩地 森一
13. C型肝炎におけるHLA関連遺伝子の遺伝子多型性	44
	林 紀夫
14. 肝細胞IFNレセプター (IFNAR1, IFNAR2)発現とC型慢性肝炎IFN治療効果	46
	矢野 右人
15. C型慢性肝炎における肝組織および末梢血単核球内のIFNレセプターの検討	48
	沖田 極
16. IFN治療により無症候化したC型慢性肝炎患者における治療前後のHVRの検討	49
	西口 修平
17. インターフェロン不完全著効例にC型肝炎ウイルスNS5Aの変異動態	53
	小林 健一
18. HCV genotype 1b, 1Mcq/ml以上のC型慢性肝炎に対するIFN $\alpha$ -2bとSch 18908(Ribavirin)併用群、非併用群の比較 - preliminary -	56
	熊田 博光
19. C型慢性肝炎に対するIFNとRibavirin併用療法時のHCV dynamics	58
	岡上 武
20. C型慢性肝炎へのインターフェロン治療による肝発癌抑制と問題点 - 100例発癌例の解析から -	60
	岡上 武

21. 慢性HCV 感染と糖尿病との関連について —HBV 感染との比較 .....	62
	各 務 伸 一
22. C型肝炎ウイルスによる肝外病変—肝炎ウイルス陰性例との比較— .....	65
	熊 田 博 光
23. インターフェロンにより糸球体病変の増悪を認めた慢性C型肝炎例に関する検討 .....	68
	小 林 健 一
24. C型慢性肝疾患におけるクリオグロブリン血症の検討 .....	70
	飯 野 四 郎
25. ベーチェット病における肝炎ウイルスの関与 .....	72
	飯 野 四 郎
26. HCVと口腔病変 .....	74
	佐 田 通 夫
27. 脂肪肝患者におけるTTVirus感染について .....	76
	佐 田 通 夫
28. 若年者におけるTTV感染 .....	77
	清 澤 研 道
29. 唾液中のTTV .....	81
	赤 羽 賢 浩
30. TTVに対するIFNの抗ウイルス効果 .....	83
	赤 羽 賢 浩
31. G型肝炎ウイルスの病原性について .....	84
	熊 田 博 光

# 総括報告

主任研究者 飯野 四郎

## 研究要旨

本研究の目的は、現在急増中のHCV関連の肝硬変・肝細胞癌をいかに抑制するか、その方法を科学的にみいだすことである。HCV感染の終末像は明らかにされているものの、感染から肝硬変に至るまでの経過は不明な点が多い。そこで、本研究班の統一研究として、複数回の肝生検をした症例、肝生検後に肝細胞癌の発生をみた例を対象に、肝線維化度(F)およびその速度( $\Delta F$ )と平均ALT値あるいは治療との関係をアンケート方式で調査した。肝生検が行われた例でみると、肝生検後の経過には性差、感染時年齢差はみられず、IFNはその経過を明らかに減速方向に向かわせ、また、ALTが低値であるほど速度が遅いことが示された。IFNを中心に、ALTを抑制する治療を積極的に行うしか肝硬変・肝細胞癌を抑える道はないという結論に達した。

そのほか、個別研究でHCV感染とその治療に関する多くの成績を得た。なお、TTVおよびHGVについては積極的な慢性肝疾患の増悪因子であるとの結論は得られなかった。

## A. 研究目的

### 1. HCV

統一研究は、感染から肝硬変・肝細胞癌へ至る経過をより明確にするために、進展に関与する因子、治療による経過の修飾についてアンケート調査し、その結果を元に効率的な治療法を確立することを第一の目標とした。また、個別研究では、班員・班友の得意分野でHCV感染に関わる疫学、免疫学、治療学を最新の手法を用いて解明し、今後の治療に役立てることを目標とした。

### 2. TTVおよびHGV

これらウイルスが慢性肝疾患の促進因子となるかどうか、を明らかにする事を目的とした。

## B. 研究方法

統一研究は十分に長期にわたって観察された症例の経過をアンケート方式により調査した。一方、個別研究は各班員・班友の得意な分野でそれぞれに最新の技術を用いた方法で行った。

## C. 研究結果

C型肝炎は患者数も多く、将来、慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌へ進展する可能性がある疾患であることから、今後益々これら疾患に対する医療費が増大することが予

想される。そこで、C型肝炎の自然経過を調査し、その経過に治療がいかに関与するか、さらに効率的に治療するにはどうすれば良いかを明らかにするために、複数回の肝生検により肝病変の進展を知ることができた症例の調査〔統一研究(I)〕、肝生検施行後に肝細胞癌に至った症例の調査〔統一研究(II)〕を行った。この調査から得られた結果を要約すると、①臨床的に肝生検が必要と判断された例は男女とも、また、患者年齢にかかわらずほぼ一定の速度で肝硬変・肝細胞癌に向かって進展することが明らかとなった。②感染から初回肝生検施行までの期間が、女性では男性より長期間を要し、若い時に感染すればするほど進展が遅いことが明らかとなった。③インターフェロンは自然経過を明らかに修飾し、進行を抑えることが明らかとなった。④初回肝生検後の平均ALTが低いほど進行が遅くなることも明らかとなった。この結果から、活動性のある肝炎に対しては、将来の肝硬変・肝細胞癌を減らすためにインターフェロン治療を積極的に行う必要があること、また、ALTを低下させ、それを維持する治療を徹底して行う必要があることが示された。

研究者の個々の研究の主要な結果は以下のとおりである。

### 1. HCV

①.HCV高度疫区地区の10年間の死亡者調査の結果、肝硬変・肝細胞癌による死亡者がHCV感染者では非感染者のそれぞれ10.7倍、8.8倍高く、他疾患ではこの両者に差は認められなかった。

②.C型肝炎は観察開始後の10~15年の間では年率約2%で、進展例、高年齢(50才以上)の場合に、肝細胞癌の発生がみられる傾向にある。

③.C型肝炎例ではインターフェロン(IFN)投与に伴う副作用として知られている疾患(糖尿病、腎炎、甲状腺炎、間質性肺炎、心筋症、唾液腺炎)の多くが対照に比して高率であり、IFN副作用の準備状態にある可能性が示された。

④.IFN投与によりC型肝炎ウイルス(HCV)は残存したが、ALTは正常値となった例でみると、超可変領域(HVR)についてはクローンの交代がみられるとともにHCV量が増えることが示された。

⑤.IFN効果に関与する生体側の因子は寄与率が低いために調査が難しいが、肝炎発症に関係するものとして、HLA class 2と細胞内情報伝達物質であるTAP(transporter associated with antigen processing)の多型性が、またIFNの効果に関連するものとしてHLA class 1と細胞内情報伝達系物質であるLMP(low molecular mass polypeptide)の多型性が統計的に有意差があるものとして示された。

⑥.IFNレセプターの肝細胞での発現が高いほどIFNの

効果が期待できることが示された。

⑦. IFN 投与中にHCV RNA が一過性に陰性化した例では、肝細胞癌の発生が低下することが報告されている。これらの例を5年以上経過観察すると、5年遅れてIFN投与中のHCV RNA 非陰性化例と同様な割合で肝細胞癌の発生をみるようになる。このことから、数年ごとにIFNを投与することによって肝発癌を抑え得る可能性がある。

⑧. IFN にribavirin を併用するとIFNによるHCV 排除効果が増強されると外国で報告されている。併用例でHCVの推移をみると、IFN 単独時にはみられないIFN 投与開始初期の非陰性化例でも、HCV が排除されることがある。また、日本の成績でもIFN 単独よりHCV 排除率が向上することが示唆された。

## 2. TTV

TTV については、小児では成人より感染率が低い(28% : 43%)、唾液腺で増殖・分泌されている可能性、IFN 感受性を持つ、肝障害との関係はみいだせないなどが示された。

## 3. HGV

HGV については肝障害の原因としては何かあるにしても軽微であると考えられる。

## D. 考察

統一調査 (I) (II) からみると、ALT 60 IU/l 以上の例が2/3以上を占める集団では、ALTの平均値に応じて、高値になるに従って進展速度が速くなることがわかった。しかし、研究計画作成時に期待した、無治療にしても肝硬変へは進展しない例があるのではないかという予想ははずれ、肝生検の対象と判断される例ではできる限りの治療を行わなければ、肝硬変・肝細胞癌を減らすことは出来ないことが明らかとなった。次年度に無症候性HCV キャリアの追跡調査結果を得て、これを合わせて、C型肝炎治療マニュアルという形にまとめ、広く診療に使えるものを作成する予定である。

疫学調査・経過観察の結果からはHCV感染者では非感染者の約10倍、肝疾患が死因となり、50才以上で60才代後半を中心に肝細胞癌の発生をみる事が明らかにされたことは、今後のHCV 感染患者対策を考える場合に重要な点であると考えられる。

IFN 療法についても、その効果に関する因子の解明がいくつかの点で進歩し患者への説明の資料として使用出来ると考えられる。

TTV およびHGV については、一般論としては慢性肝疾患の原因としての重要性はほぼ否定されたと考えられ、輸血用血液でのこれらウイルスのスクリーニングは、現時点では必要ないという結論を導かせるものである。

## E. 結論

研究班の統一研究としては、臨床的に十分な検査と経過観察が行われている症例について、アンケート方式により詳細なデータを収集して、C型慢性肝疾患の自然経過とそれに関連する要因の分析を行った。

初めの2年間で得られた成績に、無症候性キャリアの自然経過の調査を加えることにより(3年目)、ほぼC型肝炎の経過を明らかにし得ると考えている。

個々の研究者の研究においては、ウイルスおよび宿主の遺伝子解析、ウイルスや宿主の産生するタンパクの免疫学的定量測定および免疫染色、各種mRNAの検出・定量、その他の最新の生化学的手法を応用して、肝細胞の障害機序、IFNの効果に関する因子の分析、IFNの効果を増強させる方法、肝炎を鎮静化させる方法、HCVによる肝外症状の出現などの研究を行ってきた。これらの研究によって問題は一部は解決されたが、多くは研究の糸口が見いだされた程度であり、最終年度にはいくらかでも解明できるよう努める。

## F. 研究発表

- 1) S.Iino, S.Sato, H.Kumada, G.Toda, H.Ishii, K.Miyake, K.Hino, T.Ichida, Y.Akahane, K.Kiyosawa, K.Kobayashi, N.Hayashi, T.Kuroki, T.Tsujii, M.Sata, T.Sakai, M.Yano : Involvement of GBV-C/HGV in liver diseases in Japan. *Hepatol. Res.* 13:153-159, 1999
- 2) T.Kato, M.Mizokami, E.Orito, K.Ohba, T.Nakano, Y.Kondo, Y.Tanaka, R.Ueda, M.Mukaide, K.Yasuda, S.Iino : Amino acid substitutions in NS5A region of GB virus C and response to interferon therapy. *J. Med. Virol.* 57:376-382, 1999
- 3) K.Kamisango, C.Kamogawa, M.Sumii, S.Goto, A.Hirao, F.Gonzales, K.Yasuda, S.Iino : Quantitative detection of hepatitis B virus by transcription-mediated amplification and hybridization protection assay. *J. Clin. Microb.* 37:310-314, 1999
- 4) M.Mizokami, T.Imanishi, K.Ikeo, Y.Suzuki, E.Orito, T.Kumada, R.Ueda, S.Iino, T.Nakano : Mutation patterns for two flaviviruses: hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus. *FEBS Lett.* 450:294-298, 1999
- 5) K.Chayama, Mas.Kobayashi, A.Tsubota, Miz.Kobayashi, Y.Arase, Y.Suzuki, S.Saitoh, N.Murashima, K.Ikeda, K.Okamoto, M.Hashimoto, M.Matsuda, H.Koike, Mar.Kobayashi, H.Kumada : Susceptibility of TT virus to interferon therapy. *J. Gen. Virol.* 80:631-634, 1999
- 6) M.Hashimoto, K.Chayama, Mas.Kobayashi, A.Tsubota,

- Y.Arased, S.Saitoh, Y.Suzuki, K.Ikeda, M.Matsuda, H.Koike, Mar.Kobayashi, H.Handa, H.Kumada : Fluctuations of hepatitis C virus load are not related to amino acid substitutions in hypervariable region 1 and interferon sensitivity determining region. *J. Med. Virol.* 58:247-255, 1999
- 7) Y.Arased, K.Ikeda, N.Murashima, K.Chayama, A.Tsubota, I.Koida, Y.Suzuki, S.Saitoh, Mas.Kobayashi, Miz.Kobayashi, Mar.Kobayashi, H.Kumada : Time course of histological changes in patients with a sustained biochemical and virological response to corticosteroid withdrawal therapy for chronic hepatitis B. *Am. J. Gastroenterol.* 94:3304-3309, 1999
- 8) Y.Suzuki, H.Kumada, K.Ikeda, K.Chayama, Y.Arased, S.Saitoh, A.Tsubota, Mas.Kobayashi, M.Koike, N.Ogawa, K.Tanikawa : Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J. Hepatol.* 30:743-748, 1999
- 9) Mar.Kobayashi, K.Chayama, Y.Arased, A.Tsubota, S.Saitoh, Y.Suzuki, Mas.Kobayashi, Miz.Kobayashi, K.Ikeda, M.Matsuda, H.Koike, M.Hashimoto, H.Kumada : Predictive value of different hepatitis C serological assays in the treatment of chronic hepatitis C with interferon  $\alpha$ . *J. Gastroenterol.* 34:94-99, 1999
- 10) K.Ikeda, S.Saitoh, Y.Arased, K.Chayama, Y.Suzuki, Mas.Kobayashi, A.Tsubota, M.Kobayashi, I.Nakamura, N.Murashima, H.Kumada, M.Kawanishi : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatol.* 29:1124-1130, 1999
- 11) K.Ikeda, S.Saitoh, Y.Suzuki, A.Tsubota, Mas.Kobayashi, I.Koida, Miz.Kobayashi, Y.Arased, K.Chayama, N.Murashima, H.Kumada : Effect of arterial administration of a high-molecular weight antitumor agent, styrene maleic acid neocarzinostatin, in embolization-resistant liver cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 4:148-155, 1999
- 12) Y.Arased, K.Ikeda, K.Chayama, N.Murashima, A.Tsubota, I.Nakamura, Y.Suzuki, S.Saitoh, Mas.Kobayashi, Miz.Kobayashi, Mar.Kobayashi, H.Kumada : Clinical and virological features of chronic hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels despite positive serum HCV RNA after interferon therapy. *J. Gastroenterol.* 34:594-599, 1999
- 13) Y.Arased, K.Ikeda, K.Chayama, N.Murashima, A.Tsubota, Y.Suzuki, S.Saitoh, Mas.Kobayashi, Mar.Kobayashi, Miz.Kobayashi, H.Kumada : Efficacy and changes of the nonstructural 5A GENE by prolonged interferon therapy for patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high level of serum HCV-RNA. *Internal Med.* 38:461-466, 1999
- 14) Mas.Kobayashi, K.Chayama, Y.Arased, Miz.Kobayashi, A.Tsubota, Y.Suzuki, I.Koida, S.Saitoh, N.Murashima, K.Ikeda, H.Koike, M.Hashimoto, Mar.Kobayashi, H.Kumada : Prevalence of TT virus before and after blood transfusion in patients with chronic liver disease treated surgically for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 14:358-363, 1999
- 15) Mar.Kobayashi, K.Chayama, Y.Arased, A.Tsubota, S.Saitoh, Y.Suzuki, Mas.Kobayashi, K.Ikeda, M.Matsuda, H.Koike, M.Hashimoto, H.Kumada : Enzyme-linked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6. *J. Gastroenterol.* 34:505-509, 1999
- 16) Y.Hoshida, K.Ikeda, Mas.Kobayashi, Y.Suzuki, A.Tsubota, S.Saitoh, Y.Arased, Miz.Kobayashi, N.Murashima, K.Chayama, H.Kumada : Chronic liver disease in the extremely elderly of 80 years or more: clinical characteristics, prognosis and patient survival analysis. *J. Hepatol.* 31:860-866, 1999
- 17) A.Tsubota, H.Kumada, Y.Arased, K.Chayama, S.Saitoh, K.Ikeda, Mas.Kobayashi, Y.Suzuki, N.Murashima : Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11:1077-1083, 1999
- 18) Y.Hoshida, S.Saitoh, N.Murashima, A.Ogawa, Y.Arased, Mas.Kobayashi, Y.Suzuki, A.Tsubota, K.Chayama, K.Ikeda, H.Kumada : Vaginal variceal hemorrhage in a patients with primary biliary cirrhosis: a case successfully treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *A.J.G.* 94:3081-3083, 1999
- 19) N.Murashima, Mas.Kobayashi, Miz.Kobayashi, A.Tsubota, Y.Suzuki, S.Saitoh, Y.Arased, K.Chayama, K.Ikeda, H.Kumada : A device for simultaneous application of sclerotherapy and endoscopic ligation for management of esophageal varices. *Dig. Endosc.* 11:363-365, 1999
- 20) K.Aoyagi, C.Ohue, K.Iida, T.Kimura, E.Tanaka,



- K.Kiyosawa, S.Yagi : Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen. *J. Clin. Microb.* 37:1802-1808, 1999
- 21) K.Orii, E.Tanaka, T.Umemura, A.Rokuhara, A.Iijima, K.Yoshizawa, H.Imai, K.Kiyosawa : Prevalence and disease association of TT virus infection in Japanese patients with viral hepatitis. *Hepatol. Res.* 14:161-170, 1999
  - 22) T.Oguchi, E.Tanaka, K.Orii, M.Kobayashi, K.Hora, K.Kiyosawa : Transmission of and liver injury by TT virus in patients on maintenance hemodialysis. *J. Gastroenterol.* 34:234-240, 1999
  - 23) T.Umemura, E.Tanaka, M.Ota, K.Orii, K.Yoshizawa, H.Imai, T.Sodeyama, K.Kiyosawa : TT virus infection in an area of high-endemicity for hepatitis C. *Hepatol. Res.* 13:212-220, 1999
  - 24) M.Kobayashi, E.Tanaka, J.Nakayama, C.Furuwatari, T.Katsuyama, S.Kawasaki, K.Kiyosawa : Detection of GB virus-C/hepatitis G virus genome in peripheral blood mononuclear cells and liver tissue. *J. Med. Virol.* 57:114-121, 1999
  - 25) A.Matsumoto, A.E.T.Yeo, J.W.K.Shih, E.Tanaka, K.Kiyosawa, H.J.Alter : Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatol.* 30:283-288, 1999
  - 26) O.Vidalin, E.Tanaka, U.Spengler, C.Treppe, G.Inchauspe : Targeting of hepatitis C virus core protein for MHC I or MHC II presentation does not enhance induction of immune responses to DNA vaccination. *DNA and Cell Biology* 18:611-621, 1999
  - 27) K.Kiyosawa, E.Tanaka : GB virus C/hepatitis G virus. *Intervirol.* 42:185-195, 1999
  - 28) K.Yoshizawa, M.Ota, Y.Katsuyama, T.Ichijo, H.Inada, T.Umemura, E.Tanaka, K.Kiyosawa : T cell repertoire in the liver of patients with autoimmune hepatitis. *Human Immunol.* 60:806-815, 1999
  - 29) K.Kiyosawa : Current problems of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Intern. Med.* 38:615-616, 1999
  - 30) E.Tanaka : Does GBV-C/HGV replicate in the liver?. *Gastroenterol.* 34:721-723, 1999
  - 31) H.Ogino, Y.Satomura, M.Unoura, T.Yoshida, H.Oguri, S.Kaneko, K.Kobayashi : Hepatitis B, C and G virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Hepatol. Res.* 14:187-194, 1999
  - 32) A.Takeuchi, S.Kaneko, E.Matsushita, T.Urabe, A.Shimoda, K.Kobayashi : Interferon-alpha modulates resistance to cisplatin in three human hepatoma cell lines. *J. Gastroenterol.* 34:351-358, 1999
  - 33) M.Honda, S.Kaneko, E.Matsushita, K.Kobayashi, G.A.Abell, S.M.Lemon : Cell cycle regulation of hepatitis C virus internal ribosomal entry site-directed translation. *Gastroenterol.* 118:152-162, 2000
  - 34) E.Mizukoshi, S.Kaneko, K.Kaji, S.Terasaki, E.Matsushita, M.Muraguchi, Y.Ohmoto, K.Kobayashi : Serum levels of soluble interferon alfa/beta receptor as an inhibitory factor of interferon in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol.* 30:1325-1331, 1999
  - 35) A.Sakai, S.Kaneko, M.Honda, E.Matsushita, K.Kobayashi : Quasispecies of hepatitis C virus in serum and in three different parts of the liver of patients with chronic hepatitis. *Hepatol.* 30:556-561, 1999
  - 36) Y.Nakamoto, S.Kaneko, S.W.Buttner, E.Matsushita, K.Kobayashi : Inhibition of peripheral blood lymphocyte apoptosis by soluble Fas ligand in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.* 6:733-739, 1999
  - 37) E.Mizukoshi, S.Kaneko, M.Yanagi, H.Ohno, E.Matsushita, K.Kobayashi : Upregulation of type I interferon receptor by IFN-  $\gamma$  . *J. Interferon and Cytokine Res.* 19:1019-1023, 1999
  - 38) T.Koura, S.Kaneko, E.Matsushita, H.Ohno, K.Kaji, K.Kobayashi : Investigation of albumin-synthesizing ability in rat cirrhotic liver-derived hepatocytes using primary hepatocyte culture. *J. Hepatol.* 31:293-299, 1999
  - 39) H.Ohno, S.Kaneko, Y.Lin, K.Kobayashi, S.Murakami : Human hepatitis B virus X protein augments the DNA binding of nuclear factor for IL-6 through its basic-leucine zipper domain. *J. Med. Virol.* 58:11-18, 1999
  - 40) H.Tsuji, N.Mukaida, A.Harada, S.Kaneko, E.Matsushita, Y.Nakanuma, H.Tsutsui, H.Okamura, K.Nakanishi, Y.Tagawa, Y.Iwakura, K.Kobayashi, K.Matsushima : Alleviation of lipopolysaccharide-induced acute liver injury in propionibacterium acnes-primed IFN-  $\gamma$  -deficient mice by a concomitant reduction of TNF-  $\alpha$  , IL-12, and IL-18 production'. *J. Immunol.* 162:1049-1055, 1999
  - 41) T.Ishikawa, S.Kakumu : The mechanisms of liver injury and viral clearance in hepatitis B virus infection. *Prog. Hepatol.* 5:25-31, 1999
  - 42) M.Ishigami, H.Nishimura, Y.Naiki, K.Yoshioka,

- T.Kawano, Y.Tanaka, M.Taniguchi, S.Kakumu, Y.Yoshikai : The roles of intrahepatic V $\alpha$  14<sup>+</sup> NK1.1<sup>+</sup> T cells for liver injury induced by salmonella infection in mice. *Hepatology*. 29:1799-1808, 1999
- 43) M.Ishigami, H.Nishimura, K.Yoshioka, S.Kakumu, Y.Yoshikai : The role of intrahepatic  $\gamma$   $\delta$ -T cells for liver injury induced by salmonella infection in mouse. *Microb. Imm.* 43:461-469, 1999
- 44) K.Furuta, S.Misao, K.Takahashi, T.Tagaya, Y.Fukuzawa, T.Ishikawa, K.Yoshioka, S.Kakumu : Gene mutation of transforming growth factor  $\beta$  1 type II receptor in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* 81:851-853, 1999
- 45) K.Yoshioka, M.Yano, A.Kusakabe, H.Hirofuji, A.Fuji, J.Kuriki, M.Arao, K.Murase, R.Kidokoro, S.Kakumu, The IFN treatment group of affiliated hospitals of the third department of internal medicine at Nagoya University school of medicine : Randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon  $\alpha$  for chronic hepatitis C (comparison of 9-MU and 6-MU doses). *Am. J. Gastroenterol.* 94:164-168, 1999
- 46) Kazuo Watanabe, K.Yoshioka, H.Ito, Kazum.Watanabe, M.Ishigami, K.Takagi, S.Utsunomiya, M.Kobayashi, H.Kishimoto, M.Yano, S.Kakumu : The hypervariable region 1 protein of hepatitis C virus broadly reactive with sera of patients with chronic hepatitis C has a similar amino acid sequence with the consensus sequence. *Virology*. 264:153-158, 1999
- 47) K.Kimura, K.Ando, H.Ohnishi, T.Ishikawa, S.Kakumu, M.Takemura, Y.Muto, H.Moriwaki : Immunopathogenesis of hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by repeatedly administered concanavalin A. *Int. Imm.* 11:1491-1500, 1999
- 48) K.Kimura, K.Ando, E.Tomita, H.Ohnishi, T.Ishikawa, S.Kakumu, Y.Muto, H.Moriwaki : Elevated intracellular IFN- $\gamma$  levels in circulating CD8<sup>+</sup> lymphocytes in patients with fulminant hepatitis. *J. Hepatology*. 31:579-583, 1999
- 49) S.Utsunomiya, K.Yoshioka, T.Wakita, H.Seno, K.Takagi, M.Ishigami, M.Yano, Kazuo Watanabe, M.Kobayashi, Kazum.Watanabe, H.Kishimoto, S.Kakumu : TT virus infection in hemodialysis patients. *Am. J. Gastroenterol.* 94:3567-3570, 1999
- 50) T.Nakajima, K.Kagawa, T.Deguchi, H.Kimura, M.Kakusui, T.Katagishi, Y.Mitsumoto, T.Okanoue, K.Kashima, T.Ashihara : Novel formula for cell kinetics in Xenograft model of hepatocellular carcinoma using histologically calculable parameters. *Experimental Cell Res.* 246:412-420, 1999
- 51) Y.Itoh, T.Okanoue, N.Ohnishi, K.Nishioji, S.Sakamoto, Y.Nagao, H.Nakamura, T.Kirishima, K.Kashima : Hepatic damage induced by transcatheter arterial chemoembolization elevates serum concentrations of macrophage-colony stimulating factor. *Liver* 19:97-103, 1999
- 52) M.Nishio, Y.Habuchi, H.Tanaka, J.Morikawa, T.Okanoue, K.Kashima : Tyrosine kinase-dependent modulation by interferon- $\alpha$  of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> current in rabbit ventricular myocytes. *FEBS Lett.* 445:87-91, 1999
- 53) H.Mitsuyoshi, T.Nakashima, Y.Sumida, T.Yoh, Y.Nakajima, H.Ishikawa, K.Inaba, Y.Sakamoto, T.Okanoue, K.Kashima : Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263:537-542, 1999
- 54) Y.Itoh, T.Okanoue, N.Ohnishi, M.Sakamoto, K.Nishioji, Y.Nakagawa, M.Minami, Y.Murakami, K.Kashima : Serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors and effects of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 94:1332-1340, 1999
- 55) T.Okanoue, Y.Itoh, M.Minami, S.Sakamoto, K.Yasui, M.Sakamoto, K.Nishioji, Y.Murakami, K.Kashima and The Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J. Hepatology*. 30:653-659, 1999
- 56) K.Nishioji, T.Okanoue, T.Mori, S.Sakamoto, Y.Itoh : Experimental liver injury induced by propionibacterium acnes and lipopolysaccharide in macrophage colony stimulating factor-deficient osteopetrotic (op/op) mice. *Dig. Dis. Sci.* 44:1975-1984, 1999
- 57) K.Katayama, N.Hayashi, T.Ito, M.Masuzawa, Y.Kishida, H.Yoshihara, T.Akeyama, Y.Shimizu, M.Moriyama, A.Kasahara, H.Fusamoto, T.Kamada : Clinical efficacy and immunological effects of weekly administration of interferon- $\beta$  in patients with type B chronic hepatitis. *Hepatology Res.* 14:212-222, 1999
- 58) N.Yuki, M.Kato, M.Masuzawa, H.Ishida, T.Inoue, T.Tabata, Y.Matsushita, H.Kishimoto, Y.Sasaki, N.Hayashi, M.Hori : Clinical implications of coinfection with a novel DNA virus (ITV) in hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis. *J. Med. Virology*. 59:431-436, 1999

- 59) H.Hagiwara, N.Hayashi, E.Mita, M.Oshita, I.Kobayashi, S.Iio, N.Hiramatsu, Y.Sasaki, A.Kasahara, K.Kakinuma, T.Yamauchi, H.Fusamoto : Influence of transfusion-transmitted virus infection on the clinical features and response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J. Viral Hepatitis* 6:463-469, 1999
- 60) N.Kuzushita, N.Hayashi, T.Kanto, T.Takehara, T.Tatsumi, K.Katayama, K.Ohkawa, A.Ito, A.Kasahara, T.Moribe, Y.Sasaki, M.Hori : Involvement of transporter associated with antigen processing 2 (TAP2) gene polymorphisms in hepatitis C virus infection. *Gastroenterol.* 116:1149-1154, 1999
- 61) M.Yamamoto, N.Hayashi, T.Takehara, K.Ueda, E.Mita, T.Tatsumi, Y.Sasaki, A.Kasahara, M.Hori : Intracellular single-chain antibody against hepatitis B virus core protein inhibits the replication of hepatitis B virus in cultured cells. *Hepatology* 30:300-307, 1999
- 62) T.Kanto, N.Hayashi, T.Takehara, T.Tatsumi, N.Kuzushita, A.Ito, Y.Sasaki, A.Kasahara, M.Hori : Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J. Immunol.* 162:5584-5591, 1999
- 63) N.Horiike, K.Michitaka, T.Masumoto, I.Okura, S.M.F.Akbar, M.Onji : Relationship between the effect of interferon therapy and the change of hepatitis C virus non-structural 5B gene. *J. Gastroenterol. Hepatology* 14:345-351, 1999
- 64) T.Ninomiya, S.M.F.Akbar, T.Masumoto, N.Horiike, M.Onji : Dendritic cells with immature phenotype and defective function in the peripheral blood from patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatology* 31:323-331, 1999
- 65) S.Chen, S.M.F.Akbar, K.Tanimoto, T.Ninomiya, H.Iuchi, K.Michitaka, N.Horiike, M.Onji : Absence of CD83-positive mature and activated dendritic cells at cancer nodules from patients with hepatocellular carcinoma: relevance to hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett.* 148:49-57, 2000
- 66) K.Tanimoto, S.M.F.Akbar, M.Nakaya, F.Kobayashi, S.Chen, T.Masumoto, K.Michitaka, N.Horiike, M.Onji : Immunohistochemical detection of CD83 antigen in liver tissue sections. *Dendritic Cells* 9:26-28, 1999
- 67) N.Kojima, N.Horiike, K.Michitaka, M.Onji : In situ detection of mutated hepatitis B virus in microdissected, formalin-fixed liver tissues from patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatology* 30: 359-365, 1999
- 68) H.Yoshida, Y.Shiratori, M.Moriyama, Y.Arakawa, T.Ide, M.Sata, O.Inoue, M.Yano, M.Tanaka, S.Fujiyama, S.Nishiguchi, T.Kuroki, F.Imazeki, O.Yokosuka, S.Kinoyama, G.Yamada, M.Omata : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann. Intern. Med.* 131:174-181, 1999
- 69) Y.Nagao, M.Sata, H.Suzuki, T.Kameyama, T.Ueno : Histological improvement of oral lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterol.* 117:283-284, 1999
- 70) Y.Uchimura, N.Uchimura, R.Kumashiro, A.Hattori, M.Sata : Changes in melatonin concentrations during IFN therapy. *J. Hepatology* 31:1131, 1999
- 71) S.Murashima, R.Kumashiro, T.Ide, M.Sata : HCV NS5A 2209-2248 amino acid substitutions affect serum 2,5AS activities. *J. Hepatology* 31:382-386, 1999
- 72) M.Ohishi, S.Sakisaka, M.Harada, H.Koga, E.Taniguchi, T.Kawaguchi, K.Sasatomi, M.Sata, T.Kurohiji, K.Tanikawa : Detection of hepatitis-C virus and hepatitis-C virus replication in hepatocellular carcinoma by in situ hybridization. *Scand. J. Gastroenterol.* 34:432-438, 1999
- 73) S.Murashima, T.Ide, I.Miyajima, R.Kumashiro, T.Ueno, S.Sakisaka, M.Sata : Mutations in the NS5A gene predict response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 31:27-32, 1999
- 74) F.Akiyoshi, M.Sata, S.Noguchi, H.Suzuki, T.Ide, Y.Uchimura, M.Sasaki, K.Tanaka, I.Miyajima, M.Mizokami, K.Tanikawa : Intrafamilial transmission of GB virus C/hepatitis G virus in an hepatitis C virus hyperendemic area in Japan. *Am. J. Gastroenterol.* 94:1627-1631, 1999
- 75) Y.Nagao, M.Sata, S.Noguchi, N.Tajiri, N.Ono, T.Fukuda, T.Kameyama, T.Ueno : Various extrahepatic manifestations caused by hepatitis C virus infection. *Int. J. Molec. Med.* 4:621-625, 1999
- 76) P.Jutavijittum, Y.Jiviriyamat, A.Yousukh, K.Toriyama, H.Itakura, M.Yano, S.Hayashi : A seroepidemiological study on hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in Northern Thailand. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.* 27:13-17, 1999
- 77) W.Luo, H.Yatsushashi, R.Hamada, T.Matsumoto, O.Inoue, M.Koga, M.Yano : Analysis of  $\alpha$ -fetoprotein

- mRNA in peripheral blood: detection and semi-quantitation by reverse transcription polymerase chain reaction. *Hepatol. Res.* 14:1-12, 1999
- 78) K.Omagari, H.Kinoshita, Y.Kato, K.Nakata, T.Kanematsu, Y.Kusumoto, I.Mori, R.Furukawa, H.Tanioka, H.Tajima, M.Koga, M.Yano, S.Kohno : Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J. Gastroenterol.* 34:221-226, 1999
- 79) H.Yatsushashi, T.Fujino, T.Matsumoto, O.Inoue, M.Koga, M.Yano : Immunohistochemical analysis of hepatic interferon alpha-beta receptor level: relationship between receptor expression and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 30:995-1003, 1999
- 80) M.Yano : Hepatocellular carcinoma and hepatitis viruses infection: clinical and epidemiological points of view. *Cancer Epidemiology and Control in the Asia-Pacific Region.*, Koubunsha. :169-172, 1999
- 81) K.N.Khan, H.Yatsushashi, K.Yamasaki, M.Yamasaki, O.Inoue, M.Koga, M.Yano : Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J. Hepatol.* 32:269-278, 2000
- 82) S.Nishiguchi, S.Nakatani, A.Tamori, T.Takeda, S.Shomi, S.Seki, T.Kuroki : Use of interferon- $\alpha$  for prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C with cirrhosis. *HCV and Related Liver Diseases.*, K.Okita (ed.), Springer-Verlag Tokyo :93-102, 1999
- 83) Y.Sakai, S.Seki, S.Nishiguchi, T.Kuroki, T.Kitada, M.Enomoto, K.Satake, T.Monna : Homeless patients with hepatocellular carcinoma in Osaka city, Japan. *Hepato-Gastroenterol.* 46:1106-1110, 1999
- 84) S.Kubo, S.Nishiguchi, K.Hirohashi, H.Tanaka, T.Tsukamoto, H.Hamba, T.Shuto, T.Okuda, A.Tamori, T.Kuroki, H.Kinoshita : High prevalence of infection with hepatitis B and C viruses in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepato-Gastroenterol.* 46:357-359, 1999
- 85) S.Kubo, S.Nishiguchi, T.Shuto, H.Tanaka, T.Tsukamoto, K.Hirohashi, T.Ikebe, K.Wakasa, T.Kuroki, H.Kinoshita : Effects of continuous hepatitis with persistent hepatitis C viremia on outcome after resection of hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Cancer Res.* 90:162-170, 1999
- 86) J.Murase, S.Kubo, S.Nishiguchi, K.Hirohashi, T.Shuto, T.Ikebe, H.Kinoshita : Correlation of clinicopathologic features of resected hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus genotype. *Jpn. J. Cancer Res.* 90:1293-1300, 1999
- 87) M.Ogami, Y.Ikura, S.Nishiguchi, T.Kuroki, M.Ueda, M.Sakurai : Quantitative analysis and in situ localization of human telomerase RNA in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Lab. Invest.* 79:15-26, 1999
- 88) A.Tamori, S.Nishiguchi, S.Kubo, N.Koh, Y.Moriyama, S.Fujimoto, T.Takeda, S.Shioimi, K.Hirohashi, H.Kinoshita, S.Otani, T.Kuroki : Possible contribution to hepatocarcinogenesis of X transcript of hepatitis B virus in Japanese patients with hepatitis C virus. *Hepatol.* 29:1429-1434, 1999
- 89) S.Kubo, S.Nishiguchi, K.Hirohashi, H.Tanaka, T.Tsukamoto, H.Hamba, T.Shuto, T.Yamamoto, T.Ikebe, H.Kinoshita : Clinical significance of prior hepatitis B virus infection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 86:793-798, 1999
- 90) M.Tanaka, S.Nishiguchi, T.Tanaka, M.Enomoto, T.Takeda, S.Shioimi, T.Kuroki, S.Otani : Prevalence of TT virus in patients with fulminant hepatic failure in Japan. *J. Gastroenterol.* 34:589-593, 1999
- 91) H.Yoshida, Y.Shiratori, M.Moriyama, Y.Arakawa, T.Ide, M.Sata, O.Inoue, M.Yano, M.Tanaka, S.Fujiyama, S.Nishiguchi, T.Kuroki, F.Imazeki, O.Yokosuka, S.Kinoyama, G.Yamada, M.Omata : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann. Intern. Med.* 131:174-181, 1999
- 92) H.Morikawa, K.Hachiya, H.Mizuhara, H.Fujiwara, S.Nishiguchi, S.Shioimi, T.Kuroki, K.Kaneda : Sublobular veins as the main site of lymphocyte adhesion/transmigration and adhesion molecule expression in the porto-sinusoidal-hepatic venous system during concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatol.* 31:83-94, 2000
- 93) L.Xuezhong, S.Naitoh, D.Xuewen, W.Song, Q.San, L.Li, T.Hong, Z.Liansan, L.Bingjun, Y.Akahane : Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population and patients with liver disease in China. *Hepatol. Res.* 14:135-143, 1999
- 94) T.Uetake, Y.Akahane, S.Kume, M.Ito : Interleukin 12 (IL-12) production and its relations to other cytokines

- in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 15:238-251, 1999
- 95) F.Tsuda, H.Okamoto, M.Ukita, T.Tanaka, Y.Akahane, K.Konishi, H.Yoshizawa, Y.Miyakawa, M.Mayumi : Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J. Virol. Meth.* 77:199-206, 1999
- 96) T.Nishizawa, H.Okamoto, F.Tsuda, T.Aikawa, Y.Sugai, K.Konishi, Y.Akahane, M.Ukita, T.Tanaka, Y.Miyakawa, M.Mayumi : Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection. *J. Virol.* 73:9604-9608, 1999
- 97) Y.Akahane, M.Sakamoto, Y.Miyazaki, S.Okada, T.Inoue, M.Ukita, H.Okamoto, Y.Miyakawa, M.Mayumi : Effect of interferon on a nonenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology. *J. Med. Virol.* 58:196-200, 1999
- 98) I.Sakaida, A.Nagatomi, K.Hironaka, K.Uchida, K.Okita : Quantitative analysis of liver fibrosis and stellate cell changes in patients with chronic hepatitis C after interferon therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 94:489-496, 1999
- 99) K.Hino, M.Okuda, M.Korenaga, C.Murakami, M.Okazaki, K.Fujii, K.Okita, F.Tsuda, H.Okamoto, M.Mayumi : Clinical evaluation of chronic liver diseases induced by different hepatitis C virus genotype in Japan, focused on the difference between genotypes III/2a and IV/2b. *Hepatol. Res.* 14:204-211, 1999
- 100) C.Murakami, K.Hino, M.Korenaga, M.Okazaki, M.Okuda, K.Nukui, K.Okita : Factors predicting progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-associated hepatitis C virus infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 28:148-152, 1999
- 101) M.Okuda, K.Hino, M.Korenaga, Y.Yamaguchi, Y.Katoh, K.Okita : Differences in hypervariable region I quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. *Hepatol.* 29:217-222, 1999
- 102) N.Kusano, K.Shiraishi, K.Kubo, A.Oga, K.Okita, K.Sasaki : Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization in hepatocellular carcinomas: their relationship to clinicopathological features. *Hepatol.* 29:1858-1862, 1999
- 103) K.Kubo, Y.Matsuzaki, A.Kato, S.Terai, K.Okita : Antitumor effect of vesnarinone on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Int. J. Oncol.* 14:41-46, 1999
- 104) I.Sakaida, K.Hironaka, K.Uchida, K.Okita : Iron chelator deferoxamine reduces preneoplastic lesions in liver induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Dig. Dis. Sci.* 44:560-569, 1999
- 105) I.Sakaida, K.Uchida, K.Hironaka, K.Okita : Prolyl 4-hydroxylase inhibitor (HOE 077) prevents TIMP-1 gene expression in rat liver fibrosis. *J. Gastroenterol.* 34:376-377, 1999
- 106) Y.Fukumoto, F.Murakami, M.Andoh, S.Mizumachi, K.Okita : Effects of the elevation of serum bile acids on gastric mucosal damage. *Hepatol. Res.* 14:195-203, 1999

# 統一研究 (I) 肝生検像からみたC型慢性肝疾患の 肝病変の進展と平均ALT値に関する 調査

聖マリアンナ医科大学 内科学 (消化器・肝臓内科)  
飯野 四郎

## A. 研究目的

C型慢性肝炎は時間の経過に従って慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌へ進展する進行性疾患である。しかしながら、この進展速度は個体によって大きな開きがある。ある例では輸血後20年を経ずして肝細胞癌となる一方で、ある例では40年を過ぎても軽い慢性肝炎に留まっている例もある。この調査は進展速度に関係する因子を明らかにし、対象によって治療内容に濃淡をつけ、より効率的な治療が可能になるかどうかを検討することにある。

## B. 研究方法

対象：各施設で複数回の肝生検を行ったC型慢性肝炎とした。

方法：班員および班友の所属する13施設に対してアンケート方式による調査を行った。

調査項目は、性、生年月日、輸血の有無とその時期、肝生検歴と時々の肝線維化度(F)、生検間の平均ALT値および治療歴であった。

## C. 研究結果

全13施設から合計607例の報告がなされた。

患者背景を表1に示した。感染時期をある程度推定できる輸血時年齢が219例で知り得た。また、インターフェ

ロン(IFN)使用歴が378例に認められた。男性415例、女性91例、ALTは高値例が多数を占めていた。

以下、輸血時年齢が明らかな例を中心に各種要因と肝病変の進展について検討した。

### 1) 輸血時年齢が明らかな症例での分析

症例は表2に示したように男性142例、女性77例、計219例であった。感染推定年齢、初回肝生検年齢、最終肝生検年齢はいずれも女性が男性より約2年遅かった。新犬山分類による慢性肝炎の線維化度(F)は、初回F値で女性より男性がわずかに高値であったが、最終F値は同等で、初回から最終肝生検までの年間線維化度の変化率( $\Delta F$ )もほぼ同等であった。図1に示した。

輸血時年齢別に整理する(表3)と、初回肝生検F値および最終肝生検F値は年齢別にみても、各々を男女別にみてもほぼ同じであった。しかし、輸血から初回肝生検までの $\Delta F$ は症例数が多い ~19才から49才の間で明らかに、若い例から高齢側に向かって上昇した(0.09から0.55へ)。初回肝生検から最終肝生検の間では各種治療による影響が推定され、一定傾向は認められなかった。これを図2として示した。

輸血から初回肝生検までの期間(感染期間)と $\Delta F$ との関係をみたのが表4である。感染期間が短いほど $\Delta F$ は大きく、進展が速い。逆に初回肝生検時の年齢は若くなっている。また、初回肝生検時のF値は感染期間が長いほど、年齢の上昇とも関係すると考えられるが、増加する。

ある期間(初回~最終肝生検)の平均ALT値とその間の年変化率( $\Delta F$ )の関係をみたのが表5である。平均ALTは0~30 IU/l、31~60 IU/l、61~100 IU/l、101 IU/l以上をそれぞれランク0、1、2、3と4段階に区分した。この間に多くの例が何らかの治療を受けている。F値および $\Delta F$ ともに平均ALTが上昇するに従って上昇している。それぞれの年齢差は有意ではない。これを図3として示した。

表1 患者背景<調査1>

< 性 >		< 輸血時年齢 >	
男	415	判明	219
女	191	不明	380
< 輸血年齢 >		< 初回肝生検年齢別 >	
~ 19 歳	48	~ 19 歳	2
20 ~ 29 歳	81	20 ~ 29 歳	49
30 ~ 39 歳	46	30 ~ 39 歳	114
40 ~ 49 歳	30	40 ~ 49 歳	199
50 ~ 59 歳	10	50 ~ 59 歳	191
60 ~ 69 歳	4	60 ~ 69 歳	50
		70 歳 ~	2
< 感染期間 >		< ALT >	
~ 9 年	73	ランク 0: $\leq 30$	95
10 ~ 19 年	38	ランク 1: $30 \leq, < 60$	118
20 ~ 29 年	60	ランク 2: $60 \leq, < 100$	164
30 ~ 39 年	38	ランク 3: $100 <$	230
40 ~ 49 年	9		
50 ~ 59 年	1	< IFN 治療 >	
		有	378
		なし	229

表2 輸血例のまとめ<調査1>

	男	女	全体
症例数	142	77	219
感染年齢	27.9 歳	30.7 歳	28.9 歳
初回肝生検年齢	46.2 歳	48.4 歳	47.0 歳
最終肝生検年齢	52.3 歳	54.6 歳	53.1 歳
初回 F 値	1.49	1.44	1.47
最終 F 値	1.95	1.96	1.95
ΔF(初回~最終)	0.05	0.06	0.05

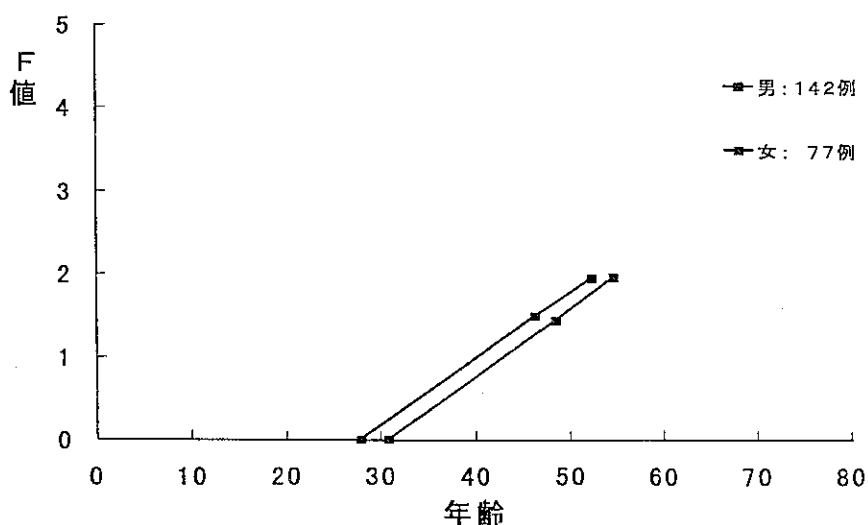


図1 輸血例：男女別のF変化率<調査1>

表3 輸血例におけるF変化率(輸血年齢別)<調査1>

輸血年齢	性	症例数	輸血		初回肝生検		ΔF (輸血~初回)	最終肝生検		ΔF (初回~最終)
			年齢	F値	年齢	F値		年齢	F値	
~19歳	男	38	14.6 歳	1.47	39.9 歳	0.09	1.89	44.2 歳	0.14	
	女	10	12.0 歳	1.90	43.1 歳	0.09	1.90	47.1 歳	-0.01	
	計	48	14.1 歳	1.56	40.6 歳	0.09	1.90	44.9 歳	0.11	
20~29歳	男	56	24.5 歳	1.55	45.9 歳	0.12	1.96	53.1 歳	-0.01	
	女	25	24.8 歳	1.12	48.1 歳	0.12	1.96	55.3 歳	0.11	
	計	81	24.6 歳	1.41	46.6 歳	0.12	1.96	53.7 歳	0.03	
30~39歳	男	23	35.3 歳	1.52	49.7 歳	0.24	2.21	56.7 歳	0.06	
	女	23	32.3 歳	1.52	48.2 歳	0.33	2.00	54.7 歳	0.03	
	計	46	33.8 歳	1.52	49.0 歳	0.29	2.11	55.7 歳	0.04	
40~49歳	男	14	43.6 歳	1.36	48.8 歳	0.55	1.57	54.6 歳	0.01	
	女	16	44.4 歳	1.50	50.4 歳	0.55	2.00	56.4 歳	0.06	
	計	30	44.0 歳	1.43	49.7 歳	0.55	1.80	55.6 歳	0.04	
50~59歳	男	8	52.8 歳	1.38	56.8 歳	0.64	2.13	61.1 歳	0.16	
	女	2	53.5 歳	1.50	56.0 歳	0.75	1.50	61.0 歳	-0.03	
	計	10	52.9 歳	1.40	56.6 歳	0.67	2.00	61.1 歳	0.12	
60~69歳	男	3	62.7 歳	1.33	64.7 歳	1.60	1.67	73.7 歳	0.02	
	女	1	63.0 歳	2.00	63.3 歳	-	2.00	65.0 歳	0.00	
	計	4	62.8 歳	1.50	64.3 歳	1.60	1.75	71.5 歳	0.01	

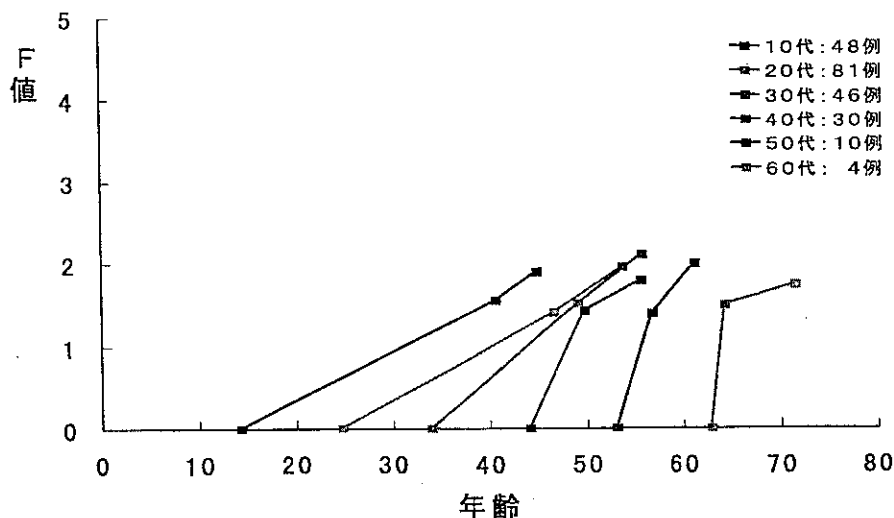


図2 輸血例：輸血年齢別のF変化率<調査1>

表4 輸血例におけるF変化率（感染期間別）<調査1>

感染期間	性	症例数	輸血		初回肝生検		Δ F (輸血～初回)
			年齢	F値	年齢	F値	
～ 9年	男	44	38.6 歳	1.25	41.8 歳	0.60	
	女	29	38.1 歳	1.14	40.4 歳	0.71	
	計	73	38.4 歳	1.20	41.3 歳	0.65	
10～19年	男	29	27.4 歳	1.52	42.2 歳	0.11	
	女	9	35.3 歳	1.44	49.6 歳	0.11	
	計	38	29.3 歳	1.50	43.9 歳	0.11	
20～29年	男	35	23.7 歳	1.63	48.7 歳	0.06	
	女	25	26.5 歳	1.64	52.1 歳	0.07	
	計	60	24.9 歳	1.63	50.1 歳	0.06	
30～39年	男	30	19.3 歳	1.63	52.1 歳	0.05	
	女	8	24.5 歳	1.50	57.6 歳	0.04	
	計	38	20.4 歳	1.61	53.2 歳	0.05	
40～49年	男	4	15.0 歳	1.75	58.3 歳	0.04	
	女	5	16.2 歳	1.80	57.4 歳	0.04	
	計	9	15.7 歳	1.78	57.8 歳	0.04	
50～59年	女	1	0.0 歳	3.00	58.0 歳	0.05	

表5 輸血例におけるF変化率（ALT別）<調査1>

ALT ランク	性	症例数	輸血		初回肝生検		最終肝生検		Δ F(初回 ～最終)
			年齢	F値	年齢	F値	年齢	F値	
0	男	23	30.8 歳	1.17	50.3 歳	1.09	57.6 歳	-0.15	
	女	13	32.2 歳	1.69	49.5 歳	1.38	54.1 歳	-0.12	
	計	36	31.3 歳	1.36	50.0 歳	1.19	56.3 歳	-0.14	
1	男	26	25.8 歳	1.50	45.9 歳	1.81	52.0 歳	0.02	
	女	25	30.9 歳	1.56	49.3 歳	1.84	54.7 歳	0.03	
	計	51	28.3 歳	1.53	47.6 歳	1.82	53.3 歳	0.03	
2	男	33	27.7 歳	1.55	48.2 歳	1.79	53.5 歳	0.06	
	女	23	33.6 歳	1.04	45.6 歳	1.96	52.9 歳	0.12	
	計	56	30.1 歳	1.33	47.2 歳	1.86	53.3 歳	0.08	
3	男	60	27.8 歳	1.58	43.7 歳	2.43	49.7 歳	0.14	
	女	16	24.9 歳	1.63	50.1 歳	2.63	57.1 歳	0.14	
	計	76	27.2 歳	1.59	45.0 歳	2.47	51.2 歳	0.14	



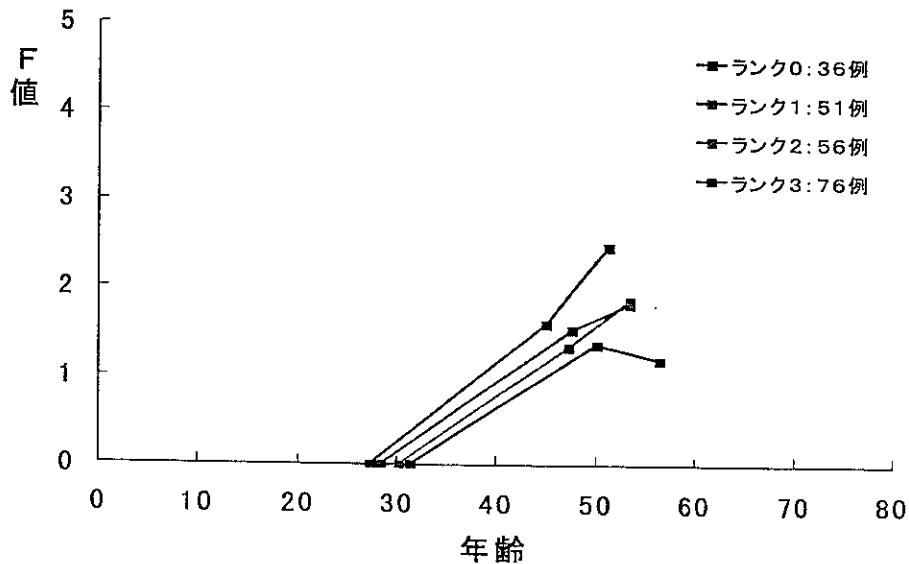


図3 輸血例におけるALT別のF変化率<調査1>

上記のように治療例が多く含まれていることから、IFNの投与例と非投与例の間での差がみられるかどうかを検討し、結果を表6として示した。IFN非投与例では $\Delta F$ はそれまでの経過と同様であるが、IFN投与例ではほぼ進行が抑制され、 $\Delta F$ は0に近づいている。これを図4として示した。

上述の平均ALTが低いほど $\Delta F$ が小さくなり、進行が遅くなることから、IFN投与例と無治療あるいはその他の治療を行ったIFN非投与の間で平均ALTがどのように関係するかを検討した。図5に示したように同じランクであっても、IFN投与例の方が明らかに低値または(-)値(線維化の改善)となっている。しかし、平均ALTが100 IU/l以上の例では両者に差はみられていない。

#### 2) 非輸血例での分析

非輸血例では感染時期は推定できないことから、初回～最終肝生検の間の $\Delta F$ を中心に検討した(表7)。輸血例(表2)の方がわずかに高齢に傾いているためか $\Delta F$ は多少高値であるが両者に差は認められず、その他上述した各検討項目も同様の結果が得られた。

#### 3) 全調査例での検討

輸血例と非輸血例の間で初回肝生検から最終肝生検の間で検討項目のいずれにおいても差が認められないことから、両者を合わせて同様の検討を行った。

表8は性差をみたものである。女性が約2才高齢であるが、各F値はわずかに男性が高値である。

輸血例で明確な差がみられた平均ALTのランク別でみた場合、図6に示したようにランク0では改善、ランク1から3に向かって $\Delta F$ は増加し、特にランク3では進展速度が明らかに増している(表9)。

また、IFN治療の影響をみたのが表10および図7である。投与例ではわずかな進展にとどまっているが、非投与例ではほぼ同程度の $\Delta F$ で進行していると推定される(表10、図7)。

#### 4) 重回帰分析の結果

輸血から初回肝生検に至るまでの $\Delta F$ に影響する因子を重回帰分析により検討した。結果は表11に示したように感染期間のみが有意であった。

次に、初回肝生検から最終肝生検までの期間で $\Delta F$ に影響する因子をみたのが表12である。平均ALT値およびIFN治療の2因子が有意であった。

表6 輸血例におけるF変化率 (IFN投与別) <調査1>

IFN 投与	性	症例数	輸血 年齢	初回肝生検		最終肝生検		$\Delta F$ (初回～最終)
				F値	年齢	F値	年齢	
有り	男	90	27.4 歳	1.59	46.8 歳	1.84	51.9 歳	0.03
	女	41	30.9 歳	1.54	51.4 歳	1.78	56.5 歳	-0.00
	計	131	28.5 歳	1.57	48.2 歳	1.82	53.3 歳	0.02
なし	男	52	28.7 歳	1.33	45.3 歳	2.13	53.0 歳	0.10
	女	36	30.4 歳	1.33	44.9 歳	2.17	52.3 歳	0.12
	計	88	29.4 歳	1.33	45.1 歳	2.15	52.7 歳	0.11

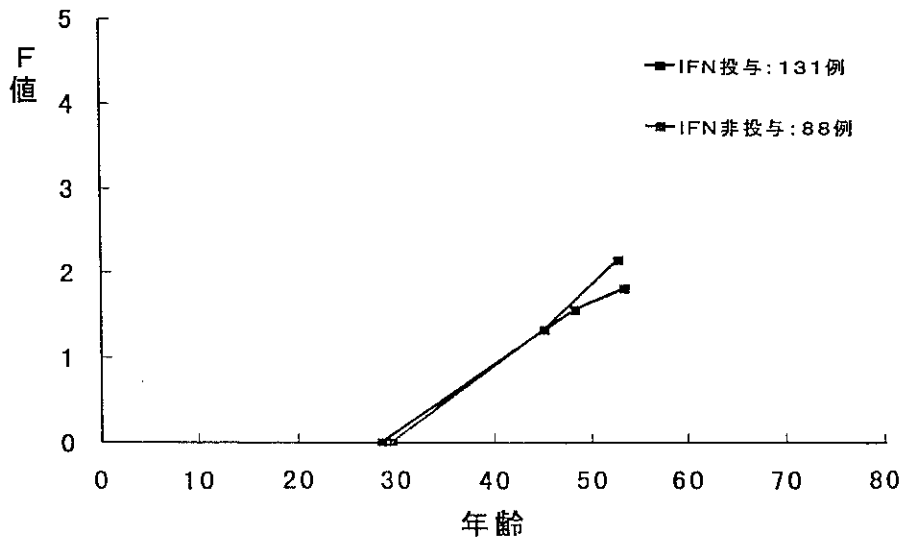


図4 輸血例：IFN治療有無別のF変化率<調査1>

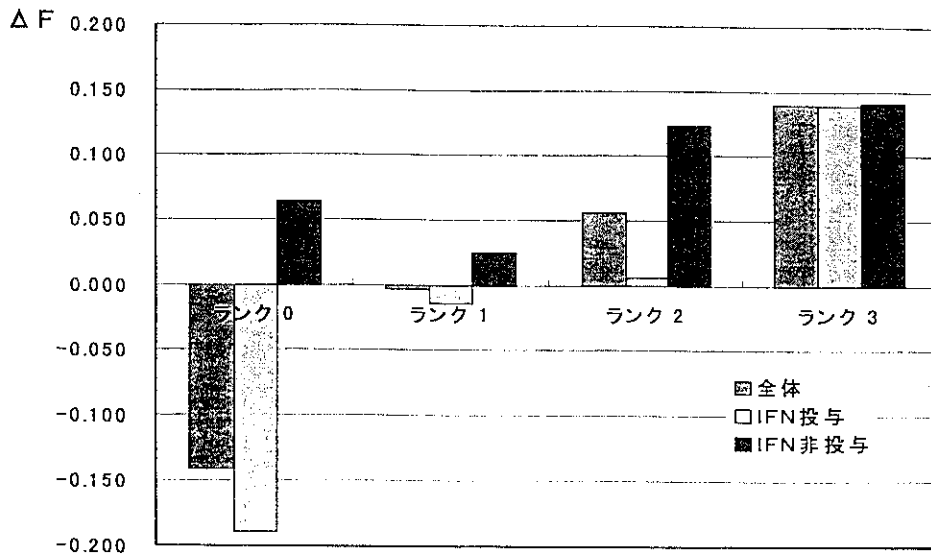


図5 IFN治療とALT推移<調査1>

表7 非輸血例のまとめ<調査1>

	男	女	全体
症例数	268	111	380
初回肝生検年齢	44.4 歳	47.0 歳	45.1 歳
最終肝生検年齢	50.1 歳	51.5 歳	50.4 歳
初回 F 値	1.70	1.70	1.70
最終 F 値	2.08	2.05	2.07
ΔF(初回~最終)	0.04	0.03	0.04

表8 まとめ<調査1>

	男	女	全体
症例数	415	191	607
初回肝生検年齢(平均)	45.1 歳	47.6 歳	45.9 歳
最終肝生検年齢(平均)	50.9 歳	52.8 歳	51.5 歳
初回 F 値(平均)	1.63	1.59	1.62
最終 F 値(平均)	2.03	2.01	2.02

表9 F変化率 (ALT別) <調査1>

ALT ランク	性	症例数	初回肝生検		最終肝生検		Δ F (初回～最終)
			F値	年齢	F値	年齢	
0	男	57	1.51	48.1 歳	1.23	53.3 歳	-0.20
	女	38	1.26	46.3 歳	1.13	50.3 歳	-0.07
	計	95	1.41	47.3 歳	1.19	52.1 歳	-0.14
1	男	71	1.52	45.7 歳	1.72	51.4 歳	0.02
	女	47	1.70	48.0 歳	1.91	53.0 歳	-0.04
	計	118	1.59	46.6 歳	1.80	52.0 歳	-0.003
2	男	106	1.68	45.6 歳	2.02	50.9 歳	0.04
	女	58	1.55	47.9 歳	2.14	53.7 歳	0.08
	計	164	1.63	46.4 歳	2.06	51.9 歳	0.06
3	男	181	1.68	43.7 歳	2.41	50.0 歳	0.14
	女	48	1.79	47.9 歳	2.65	53.4 歳	0.16
	計	230	1.70	44.5 歳	2.46	50.6 歳	0.14

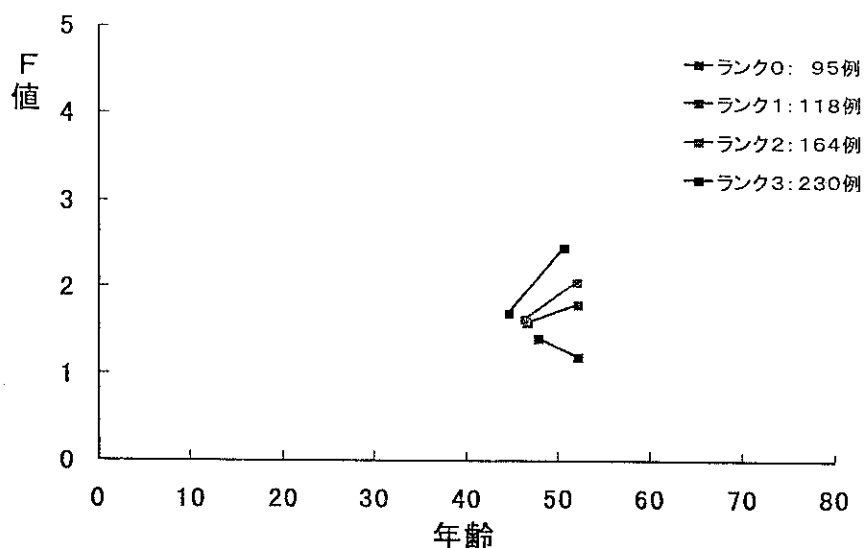


図6 F変化率 (全体:ALT別) <調査1>

表10 F変化率 (IFN投与別) <調査1>

IFN 投与	性	症例数	初回肝生検		最終肝生検		ΔF (初回~最終)
			F値	年齢	F値	年齢	
有り	男	265	1.77	45.7 歳	1.96	50.4 歳	0.01
	女	112	1.64	48.2 歳	1.77	52.3 歳	-0.02
	計	378	1.73	46.4 歳	1.90	50.9 歳	0.004
なし	男	150	1.39	44.1 歳	2.16	51.8 歳	0.10
	女	79	1.51	46.8 歳	2.35	53.5 歳	0.13
	計	229	1.43	45.0 歳	2.23	52.4 歳	0.11

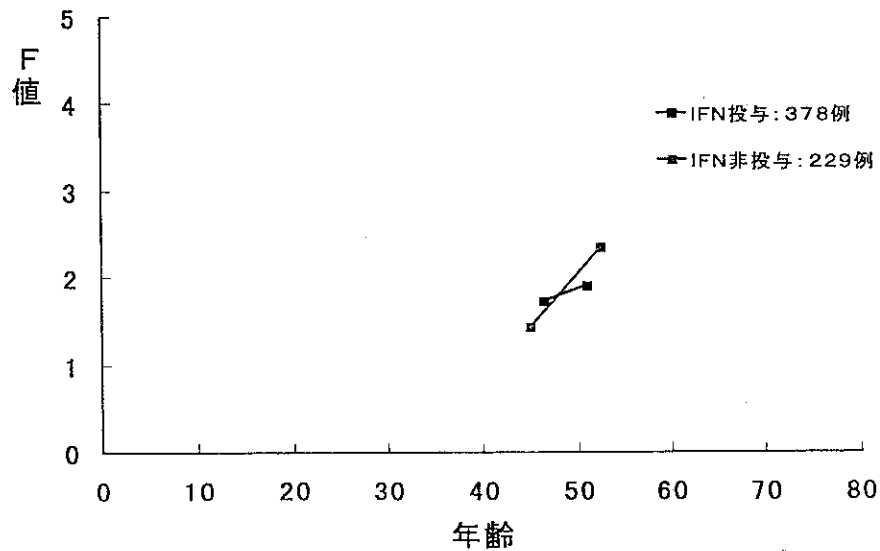


図7 F変化率 (全体: IFN治療有無別) <調査1>

表11 ΔFに影響を及ぼす因子 <調査1>

ΔF (輸血~初回肝生検) の要因についての重回帰分析結果 (n= 218)

要因	偏回帰 係数 (b)	bの標準誤差 (S.E.)	t値 (b/S.E.)	P値
性	-0.0671	0.1192	-0.563	0.574
感染期間 (輸血から初回肝生検)	0.0227	0.0056	4.080	<0.000
感染時 (輸血) 年齢	0.0111	0.0059	1.878	0.062