

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 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飯野 四郎

平成13 (2001) 年 3 月

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内科学（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	信州大学医学部内科学第二	教授
	小林健一	金沢大学医学部内科学第一	教授
	各務伸一	愛知医科大学内科学第一	教授
	岡上 武	京都府立医科大学第三内科学	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	愛媛大学医学部内科学第三	教授
	佐田通夫	久留米大学医学部内科学第二	教授
	矢野右人	国立長崎中央病院	院長
	班友	赤羽賢浩	山梨医科大学内科学第一
	西口修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科	助教授
	沖田 極	山口大学医学部内科学第一	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. 月間慢性肝疾患、病因別・病期別、受診者比率調査	15
	飯野 四郎
3. 肝外来担当医のC型肝炎治療の意識調査	18
	飯野 四郎
4. C型急性肝炎に対するインターフェロン療法（集中討議要約）	21
	飯野 四郎
5. HCV無症候性キャリアの追跡調査	23
	飯野 四郎
6. 日本におけるインターフェロンとリバビリンの併用療法の効果に関する中間報告	28
	飯野 四郎
7. HCV genotype 1bかつ高ウイルス量(1 MEq/ml以上)のC型慢性肝炎に対するIFN α 2bとRibavirin併用療法	33
	熊田 博光
8. C型慢性肝炎患者へのインターフェロンとリバビリン併用時のHCV dynamics	36
	岡上 武
9. 5年以上経過した、C型慢性肝炎に対するIFN治療のvirological responderの長期予後	42
	赤羽 賢浩
10. C型慢性肝炎からの発癌抑制—インターフェロン無効例への治療としての瀉血療法の意義	47
	岡上 武
11. C型慢性肝炎患者におけるインターフェロン治療効果と抗原提示関連遺伝子多型性	54
	林 紀夫
12. HCV NS5B領域変異とウイルス増殖との関連	55
	恩地 森一
13. インターフェロン(IFN)レセプター発現とIFNの抗ウイルス効果に関する研究	57
	小林 健一
14. 肝癌切除症例における癌部と非癌部のミトコンドリアDNAにおける塩基変異に関する研究	58
	西口 修平

15. ミトコンドリアDNA塩基変異に対するIFN投与の影響に関する研究	…62
	西口 修平
16. HCV粒子の血中存在様式、特に不完全ウイルス粒子の検討	…65
	清澤 研道
17. 肝組織中のC型肝炎ウイルスに関する研究	…68
	小林 健一
18. C型肝炎ウイルス超可変領域におけるアミノ酸変異の拘束性	…71
	沖田 極
19. C型肝炎ウイルス感染における末梢血単核球のアポトーシス異常に関する研究	…73
	小林 健一
20. HCVによる樹状細胞抗原提示能異常の検討	…74
	恩地 森一
21. C型慢性肝疾患の臨床的鑑別法とC型慢性肝疾患からの発癌予測性の向上	…76
	熊田 博光
22. C型慢性肝炎の自然経過（輸血歴を有する者での検討）	…80
	矢野 右人
23. 慢性C型肝炎患者におけるインスリン抵抗性の検討	…83
	各務 伸一
24. HCV感染症における口腔扁平苔癬(OLP)とカルジオリピン抗体に関する研究	…87
	佐田 通夫
25. 覚醒剤乱用に関連した若年者のC型肝炎の流行に関する研究	…89
	佐田 通夫
26. 新しいHCVコア抗原測定系の開発と応用	…92
	清澤 研道
27. 本邦肝疾患症例におけるSEN Virus感染率	…97
	清澤 研道
28. TTV感染の疫学と臨床	…101
	清澤 研道
29. 散発性急性肝炎におけるHEVの関与	…106
	矢野 右人

総括研究報告書

非 A 非 B 型肝炎の臨床的総合研究

主任研究者 飯野四郎 聖マリアンナ医科大学 教授

研究要旨

1. 肝外来受診患者実態調査：受診患者の 64% は C 型肝炎であり、とくに C 型肝炎細胞癌患者が B 型のその 5.7 倍であった。
2. 肝外来担当専門医の意識調査：C 型肝炎治療についてコンセンサスが得られていた。
3. 無症候性キャリアの長期観察：肝細胞癌の性差は無症候性キャリアのそのの反映である。無症候性キャリアの多くは予後良好である可能性がある。
4. インターフェロン・リバビリン併用療法：インターフェロン単独に比して 1.5 倍以上の HCV 排除率(45%)が得られる可能性が、また、インターフェロン投与量を 2/3 以下に減らせる可能性が示された。
5. インターフェロンの長期効果：HCV 排除例では組織学的にも改善していることが確認された。HCV 非排除例でも ALT 値に関連して発癌抑制がみられた。
6. HCV 感染に関する病態解明：肝病変の進展に伴うミトコンドリア DNA 変異の蓄積、遺伝子を欠く HCV の存在、小葉内 HCV 分布、NS5B 遺伝子変異と HCV 増殖、HCV 感染に伴う樹状細胞機能不全、超可変領域の変異特性、など多くの有益な情報が得られた。

A. 研究目的

今年度は、研究班の統一調査として、①肝外来受診者調査を行い、月間患者数、疾患比率、病期比率を明らかにする。②肝外来担当医師の治療に関する意識調査を行い、C 型肝炎治療マニュアル作成のためのコンセンサス作りを試みる。③ HCV 無症候性キャリアの追跡調査結果のアンケート調査を行った。

個別の研究としては、インターフェロン(IFN)とリバビリン(Riba)の併用効果を評価する。IFN の効果の長期観察による分析、HCV 感染と肝発癌に関与する諸現象の解明、など多彩な研究を実効あるものとするを目的とした。

B. 研究方法

統一研究は班員・班友に対するアン

ケート調査によって行った。

個別研究は、班員・班友の創意を生かした研究が年度初めに示した研究目標に従って行われた。

C. 研究結果

(1)肝外来受診患者実態調査

平成12年10月に班員・班友の所属する12施設の肝外来を受診した患者数は11,171例で、B型肝炎およびC型肝炎はそれぞれ、23.3%、64.4%を占めていた。HBV/HCV比は3.45であったが、肝細胞癌(HCC)のみで見ると5.66であった。C型肝炎のみを病期別にみると、慢性肝炎(CH)、肝硬変(LC)、HCCの比は63.6%、21.9%、14.5%であった。

(2)肝外来担当者の意識調査

C型肝炎治療指針を作成するための基礎資料を得るためのアンケート調査を行った。回答者80名中の大部分が基本的にはIFN治療を行うべきであり、効果に関与する因子はHCV RNA量とHCV遺伝子型であり、効果判定はHCV RNAの陰性化およびALTの正常化で行い、HCV排除効果向上にはリバビリンの併用とIFN投与期間の延長が必要であり、IFN療法の説明では患者の副作用に対する懸念に苦慮しているということで考え方はほぼ一致していた。また、IFN以外の対症療法についてもできるだけALTを低値に保つべきとする意見で一致していた。

C型急性肝炎(AH)のIFN治療については意見は様々であった。そこで、

各施設のIFN投与例を提示し、集中討議を行い、コンセンサスを得た。その結果は以下の通りである。①92例中72例(78.3%)でHCVが排除された。②効果に対するHCV RNA量、HCV遺伝子型の影響はCHに比して少なかった。③投与時期は発症後3カ月～2年が適切との意見で集約された。④IFNの投与方法はCHのそれに準ずることとした。⑤無症候化した例は対象としないこととした。

(3)HCV無症候性キャリア(ASC)の追跡調査

男性128例、女性349例の追跡例が報告された。観察期間は男女ともに5年弱であった。この間のALT異常発現率は男36%、女29%で、その年齢分布は男女とも均一であった。HCV RNA量、HCV遺伝子型とALT異常発現率に関連性はなかった。女性でHb値とALT異常発現率の間に関連性はなかった。

(4)IFNとリバビリン(Riba)の併用効果

IFNにRibaを併用することによって、遺伝子型1bでHCV RNAが高値(bDNA法で1 Meq/ml以上またはAmplicor-monitor法で100 K copies/ml以上)例で、IFN単独例でのHCV排除率6~8%が、20%以上に向上することが明らかとなった。また、別の比較試験も加えて推定すると、1b低値例および2a、2b、では、IFN単独での排除率約50%が、70%以上になると考えられた。全体では29%から45%以上となる。また、導入時のIFN

一日投与量を 10MU から 6MU に減量しても効果の点では同じことから、IFN の減量が可能で、経済的にも、副作用の点からも好ましい結果であった。

(5) IFN 投与例の検討

IFN・Riba 併用時の血中 HCV RNA 動態をみると IFN 単独の場合と同様であり、Riba は抗ウイルス作用により IFN の効果を増強しているのではないことが示された。

IFN 投与 1,356 例を平均 5 年間追跡調査し、発癌抑制効果を検討すると、著効・一過性有効の例で無効例に比して有意に発癌率が低く、無効例でも ALT 低値例で発癌率が低かった。無効例で瀉血療法を行うと ALT が下がることから、この療法も有効と考えられる。

IFN 投与により著効となった 47 例を平均 6 年 8 カ月追跡調査し、16 例で 5 年以降に肝生検を行った。一部の例を除いて肝病変は明らかに改善していた。また、47 例中 1 例に 6 年 8 カ月後に再感染がみられ、1 例に 5 年後に HCC が発見された。

IFN の効果と肝細胞における HLA クラス I 抗原提示機構関連分子の遺伝子多型性との関連を検討した結果、抗原切断に参与する low molecular mass polypeptide (LMP)7 の遺伝子多型性が関与していると推定された。LMP7K は LMP7Q に比して著効と強く関連していた。

遺伝子型 1b の HCV NS5B の変異株は NS5A のそれと同様に野生株に

比して、HCV RNA 量が少なく、IFN 感受性がある。NS5B の変異により RNA 依存性 RNA polymerase 活性に変化がみられるか検討したが、野生株との間に差は見出せなかった。

IFN 著効群では無効群に比して、IFN 投与前の末梢単核球の IFN レセプター mRNA 発現量が高値である傾向にあった。

ミトコンドリア DNA の変異は大腸癌で認められる。HCC で検討した結果、その悪性度に向かって変異数が増加した。次に、IFN 投与例と同様に検討すると CH でも既に変異が存在し、IFN 投与で変異数が減少することが認められ、IFN 投与後の発癌抑制に関連している可能性が考えられた。

(6) HCV 感染の病態分析

HCV 感染者の血中 HCV はその比重を検討すると RNA を伴わない分画が存在し、中空粒子が存在することが示された。肝小葉内の HCV の分布を調べたが部位による差は見い出せなかった。HCV NS2 超可変領域(HVR)の 865 クロンの塩基配列を検討すると一定のアミノ酸残基に一定傾向の不変性、可変性が認められ、立体構造が維持されていることが示された。HCV 感染者の末梢単核球はアポトーシスが亢進しており、HCV の持続感染と関係していることが示唆された。HCV 感染者では樹状細胞の機能低下が HCV 持続感染に関係していると推察されるが、この機能低下は同細胞内でのタンパク輸送障害が関与してい

る可能性が考えられた。HCV感染例では糖尿病の合併が高率であると報告されているが、インシュリン抵抗性を調べると CH の段階から抵抗性が認められ、抵抗性は AST 値、TNF α 値と関連していることが示された。輸血後肝炎から発癌をみた例を検討すると、輸血時年齢とは関係なく、60 歳を過ぎて発癌するという傾向が認められた。C 型肝硬変は肝発癌の高危険度群であるが、発癌の危険因子を多変量分析で検討すると、性、年齢、AFP 値、血小板数の順に関係することが示された。男性 55 歳以上、AFP 20ng/ml 以上、血小板 10 万未満、である。

(7) SEN ウイルス

SEN ウイルスは GBV-C/HGV、TTV に次いで肝炎ウイルスとして注目されたものであるが、SEN ウイルスは TTV の近縁ウイルスであり、日本人の 23% に DNA が検出され、肝疾患との関連性は見い出せなかった。

(8) E 型肝炎

国立病院急性肝炎共同研究班の非 ABC 肝炎 242 例中 4 例(1.7%)に IgM・HE 抗体が、IgG・HE 抗体が 45 例(18.6%)に検出された。日本にも E 型肝炎が存在した可能性を示唆する所見である。

D. 考察

(1)肝外来受診患者実態調査

日本における肝疾患患者数、その内訳などの調査は、昭和 54 年に当時の肝炎研究連絡協議会、疫学研究班で示された CH120 万人、LC25 万人、

HCC1.8 万人であり、以後、調査は行われていない。しかし、HCV 発見以前から、その増加傾向はみられ、HCV 発見以後はその増加が一層著しくなったことは確かである。

実態を知る簡便な方法として、今年度は月間肝外来受診患者調査を行い、C 型肝炎患者が全患者数の 64.4% を占め、とくに、HCC が著しく増加しているという結果を得た。HCC の発生をみた後では、HCC 治療が進歩したとはいえ、予後は不良であることから、HCC の発生をできるだけ抑える必要性があることを痛感させる結果であった。

(2)肝外来担当者の意識調査

今年度は C 型肝炎治療マニュアルを作成することを一つの目標とした。そこで、その基本資料を得るために肝外来担当医の意識調査を行い、C 型 CH については IFN 療法を基本とすること、効果は HCV RNA 陰性化、ALT 正常化で判断すること、ALT を低値に維持する対症療法を行うことなどで意見の一致をみた。この結果をもとに治療指針を作成することができる。

C 型 AH についてはアンケートでは結論は得られなかったが、集中討議を行うことによって、研究結果の項に示したような結論を得ることができた。

(3)HCV無症候性キャリアの追跡調査

昨年度までの C 型肝炎疾患の長期追跡調査の結果から、肝生検を行った例でみると、その後の肝病変の進展速度

では男女差はほとんどなく、また、病変が進展するに従って進展速度が速くなることが明らかとなった。しかし、HCC 例でみると男女比は 2~3 であり、上記の結果からはこの比を説明することはできない。そこで今年度は ASC の追跡調査を行って、性差が生じる理由を明らかにすべくアンケートを行った。その結果、ASC から ALT 異常が発現する割合、異常パターンの上では性差は認められず、単に ASC に 2~3 倍の性差があることが明らかとなった。女性で ASC が多いことが HCC が少ないことに直結していた。また、この調査で、ASC で時に ALT 異常が出現する例あるいは、ALT が正常値である例はその後に、ALT が持続異常となって肝病変が進展する可能性が低いことも明らかとなった。そのほか、女性では月経による鉄欠乏状態が ALT の低値化に関係していることが予想されたがその傾向はみられなかった。

(4) IFN と Riba 併用療法の効果

日本における IFN 高用量導入療法に Riba を加えた場合の HCV 排除効果に関しては国内外で強い関心が持たれている。そこで、Schering-P 社で行われた比較試験の中間報告の結果を借りて報告した。治験結果を総合すると、これまでの IFN 単独療法の場合の HCV 排除率 29% が、併用では 45% 以上になると推定され、さらに、IFN 一日投与量を 10MU から 6MU へ減量できることも明らかとなり、経済的にも、副作用軽減の面からも有益

な治療法であると考えられた。この減量分の IFN を 6 カ月以降に使用することが可能となれば、IFN の投与期間を延長でき HCV 排除効果はさらに向上することが期待される。

(5) IFN 投与例の検討

IFN 投与例で種々の検討が行われ、多くの有益な成績が報告された。

IFN 投与例の長期追跡によって、著効例で肝組織所見の改善が確認されたこと、著効・一過性有効例で、また無効例でも ALT 低値例で肝発癌が抑制されていること、IFN 投与でミトコンドリア DNA 変異が減少し、発癌抑制との関連性が示唆されたこと、などが示された。

IFN 効果に関係する因子として IFN レセプター mRNA 発現量、HLA クラス I 抗原提示に関係する LMP7 遺伝子多形性が示された。これらのことから遺伝的背景の一部が明らかにされたと考えられる。

(6) HCV 感染の病態分析

HCV 感染予防に必要なワクチンを考える上で重要な HCV NS2 HVR の変異に一定傾向が存在することが示されたことは、これまでの合成ペプチドによる偶然を期待したワクチン開発の無意味さを示したものである。HCV 感染者血中に中空 HCV が存在することを示したことは、病態との関連性、ワクチン開発など、今後の研究課題を提供する成果である。樹状細胞の検討は HCV 持続感染の原因を解き明かす一つのヒントである。HCV 感染者でみられる糖尿病が

HCV 関連の肝の炎症が関与していることが示唆されたことは、今後の検討課題である。輸血後肝炎からの発癌に関する報告は昨年までの統一研究の結果を追認するものであった。LC における発癌の危険因子として血小板数が強調されているが、それ以上に重要な因子は、性（男性）、年齢（55歳以上）、AFP 値(20 ng/ml 以上)であり、第 4 の要因として血小板数（10万未満）が挙げられ、これら因子を総合して危険度群を設定すべきであると考えられた。

(7) SEN ウイルス

SEN ウイルスは TTV の近縁ウイルスであり、日本では肝疾患との関連性は見い出されず、肝疾患との関係は GBV-C/HGV、TTV と同様の評価となると考えられる。

(8) E 型肝炎

E 型肝炎はこれまで海外感染例が知られていたが、242 例の非 ABC 急性肝炎例の検討から日本にも存在することが示唆され、日本でも HE 抗体検査が必要と考えられた。

E. 結論

C 型肝炎を中心に多くの有益な研究成果が得られた。また、今後に発展が期待される多くの課題が示された。

F. 研究発表

1) T Maruyama, H Mitsui, H Maekawa, H Yamada, M Hirayama, S Iino, K Yasuda, K Koike, S Kimura, DR Milich : Emergence of the pre-

re mutant late in chronic hepatitis B infection correlates with the severity of liver injury and mutations in the core region. *Am. J. Gastroenterol.* 95:2894-2904, 2000

2) E Orito, M Mizokami, H Sakugawa, K Michitaka, K Ishikawa, T Ichida, T Okanoue, H Yotsuyanagi, S Iino, for the Japan HBV Genotype Research Group : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology* 33:218-223, 2001

3) K Yasuda, Y Ohashi, T Matsushima, H Kumada, K Hino, M Ito, T Takeuchi, S Kakumu, T Kuroki, N Hayashi, M Sata, S Iino : Low-dose oral interferon- α in the treatment of chronic viral hepatitis type B: a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Current Therapeutic Research Clinical Experimental* 61:245-254, 2000

4) H Yotsuyanagi, Y Shintani, K Moriya, H Fujie, T Tsutsumi, T Kato, K Nishioka, T Takayama, M Makuuchi, S Iino, S Kimura, K Koike : Virologic analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.* 181:1920-1928, 2000

- 5) S Iino, T Tango, T Matsushima, G Toda, K Miyake, K Hino, H Kumada, K Yasuda, T Kuroki, C Hirayama, H Suzuki : Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 19:31-40, 2001
- 6) H Kariwa, K Yoshimatsu, K Araki, K Chayama, H Kumada, M Ogino, H Ebihara, ME Murphy, T Mizutani, I Takashima, J Arikawa : Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. *Microbiol. Immunol.* 44:357-362, 2000
- 7) K Ikeda, S Saitoh, M Kobayashi, Y Suzuki, F Suzuki, A Tsubota, Y Arase, K Chayama, N Murashima, H Kumada : Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 35:353-360, 2000
- 8) Y Arase, K Ikeda, K Chayama, N Murashima, A Tsubota, Y Suzuki, S Saitoh, Mas Kobayashi, Mar Kobayashi, F Suzuki, H Kumada : Fluctuation patterns of HCV RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol.* 35:221-225, 2000
- 9) Mas Kobayashi, K Ikeda, S Saitoh, F Suzuki, A Tsubota, Y Suzuki, Y Arase, N Murashima, K Chayama, H Kumada : Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 88:2471-2477, 2000
- 10) K Ikeda, Y Arase, S Saitoh, M Kobayashi, Y Suzuki, F Suzuki, A Tsubota, K Chayama, N Murashima, H Kumada : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor--a Prospective randomized study of hepatitis C virus--related liver cancer. *Hepatology* 32:228-232, 2000
- 11) Y Arase, K Ikeda, K Chayama, N Murashima, A Tsubota, Y Suzuki, S Saitoh, Mas Kobayashi, Mar Kobayashi, F Suzuki, H Kumada : Increased response rate to interferon therapy after a second course in hepatitis C patients who show relapse after the initial course. *J. Gastroenterol.* 35:607-612, 2000
- 12) K Ikeda, S Saitoh, M Kobayashi, Y Suzuki, A Tsubota, F Suzuki, Y Arase, N Murashima, K Chayama, H Kumada : Distinction between chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus infection. Practical discriminant function using common laboratory data. *Hepatol. Res.* 18:252-266, 2000

- 13) Mar Kobayashi, K Chayama, Y Arase, A Tsubota, S Saitoh, Y Suzuki, Mas Kobayashi, N Murashima, K Ikeda, M Hagiwara, R Hashimoto, M Nakagawa, M Matsuda, H Kumada : Progressive and sufficient decrease of hepatitis B core antibody can predict the disappearance of hepatitis B virus DNA in Japanese patients with hepatitis B surface antigen clearance. *J. Gastroenterol.* 35:753-757, 2000
- 14) M Kobayashi, K Ikeda, N Akuta, T Someya, F Suzuki, A Tsubota, Y Suzuki, S Saitoh, Y Arase, K Chayama, H Kumada : Relationship between five-year histological outcome and serial changes in serum alanine aminotransferase in patients with biochemical and virological relapse after interferon treatment for chronic hepatitis C. *Intervirology* 43:174-179, 2000
- 15) K Chayama, F Suzuki, A Tsubota, M Kobayashi, Y Arase, S Saitoh, Y Suzuki, N Murashima, K Ikeda, N Takahashi, M Kinoshita, H Kumada : Association of amino acid sequence in the PKR-eIF2 phosphorylation homology domain and response to interferon therapy. *Hepatology* 32:1138-1144, 2000
- 16) S Hosoda, H Takimura, M Shibayama, H Kanamura, K Ikeda, H Kumada : Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 54:565-572, 2000
- 17) A Iijima, E Tanaka, M Kobayashi, S Yagi, M Mizokami, K Kiyosawa : Relationship between histological prognosis of chronic hepatitis C and amount of hepatitis C virus core protein in serum. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15:311-319, 2000
- 18) A Gad, E Tanaka, K Orii, T Kafumi, AE-H Serwah, A El-Sherif, Z Nooman, K Kiyosawa : Clinical significance of TT virus infection in patients with chronic liver disease and volunteer blood donors in Egypt. *J. Med. Virol.* 60:177-181, 2000
- 19) E Tanaka, K Kiyosawa : Towards control of hepatitis C in the Asia-pacific region. Natural history of acute hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15(Suppl.) :E97-E104, 2000
- 20) K Kiyosawa, E Tanaka : A new era of interferon treatment for chronic hepatitis C is coming. *J. Gastroenterol.* 35:652-654, 2000
- 21) E Tanaka, C Ohue, K Aoyagi, K Yamaguchi, S Yagi, K Kiyosawa, HJ Alter : Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of

- genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 32:388-393, 2000
- 22) T Umemura, K Yoshizawa, M Ota, Y Katsuyama, H Inada, E Tanaka, K Kiyosawa : Analysis of T cell repertoire in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Immunol.* 121:120-126, 2000
- 23) T Muramatsu, Kaz Hora, S Ako, N Tachibana, Kum Hora, E Tanaka : The role of hepatitis C virus infection in glomerulopathy. *Hepatol. Res.* 18:190-202, 2000
- 24) K Orii, E Tanaka, A Rokuhara, A Maruyama, T Ichijo, K Yoshizawa, K Kiyosawa : Persistent infection mechanism of GB virus C/hepatitis G virus differs from that of hepatitis C virus. *Intervirology* 43:139-145, 2000
- 25) K Kiyosawa, E Tanaka : Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol.* 36:139-141, 2001
- 26) M Honda, S Kaneko, E Matsushita, K Kobayashi, GA Abell, SM Lemon : Cell cycle regulation of hepatitis C virus internal ribosomal entry site-directed translation. *Gastroenterol.* 118:152-162, 2000
- 27) M Iwata, K Harada, N Kono, S Kaneko, K Kobayashi, Y Nakanuma : Expression of Bcl-2 familial proteins is reduced in small bile duct lesions of primary biliary cirrhosis. *Hum. Pathol.* 31:179-184, 2000
- 28) T Yamashita, S Hashimoto, S Kaneko, S Nagai, N Toyoda, T Suzuki, K Kobayashi, K Matsushima : Comprehensive gene expression profile of a normal human liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 269:110-116, 2000
- 29) M Honda, S Kaneko, T Shimazaki, E Matsushita, K Kobayashi, L-H Ping, H-C Zhang, SM Lemon : Hepatitis C virus core protein induces apoptosis and impairs cell-cycle regulation in stably transformed chinese hamster ovary cells. *Hepatol.* 31:1351-1359, 2000
- 30) K Hiramatsu, K Harada, K Tsuneyama, M Sasaki, S Fujita, T Hashimoto, S Kaneko, K Kobayashi, Y Nakanuma : Amplification and sequence analysis of partial bacterial 16S ribosomal RNA gene in gallbladder bile from patients with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 33:9-18, 2000
- 31) R Saeki, H Nagai, S Kaneko, M Unoura, N Yamanaka, E Okamoto, K Kobayashi, K Matsubara : Intratumoral genomic heterogeneity in human hepatocellular carcinoma detected by restriction landmark genomic scanning. *J. Hepatol.* 33:99-105, 2000

- 32) K Masutomi, S Kaneko, N Hayashi, T Yamashita, Y Shirota, K Kobayashi, S Murakami :
Telomerase activity reconstituted in vitro with purified human telomerase reverse transcriptase and human telomerase RNA component. *J. Biol. Chem.* 275:22568-22573, 2000
- 33) H Kishimoto, K Yoshioka, M Yano, K Ukai, H Ito, K Watanabe, O Kawamata, S Kakumu : Real-time detection system for quantitation of hepatitis C virus RNA: a comparison with the other three methods. *Hepatol. Res.* 19:12-21, 2001
- 34) K Yoshioka, M Yano, H Hirofuji, M Arao, A Kusakobe, Y Sameshima, J Kuriki, S Kurokawa, K Murase, T Ishikawa, S Kakumu, IFN Treatment Group of Affiliated Hospitals of Third Department of Internal Medicine at Nagoya University School of Medicine : Randomized controlled trial of twice-a-day administration of natural interferon β for chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 18:310-319, 2000
- 35) S Kakumu : Is ribavirin treatment really effective for chronic hepatitis B? *J. Gastroenterol.* 35:404-406, 2000
- 36) Y Terazawa, K Yoshioka, M Kobayashi, K Watanabe, M Ishigami, M Yano, K Takagi, S Kakumu : Mutations in interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus: its relation to change in viral load. *Am. J. Gastroenterol.* 95:1781-1787, 2000
- 37) R Yuasa, K Takahashi, BV Dien, NH Binh, T Morishita, K Sato, N Yamamoto, S Isomura, K Yoshioka, T Ishikawa, S Mishiro, S Kakumu : Properties of hepatitis B virus genome recovered from vietnamese patients with fulminant hepatitis in comparison with those of acute hepatitis. *J. Med. Virol.* 61:23-28, 2000
- 38) S Kakumu, S Ito, T Ishikawa, Y Mita, T Tagaya, Y Fukuzawa, K Yoshioka : Decreased function of peripheral blood dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma with hepatitis B and C virus infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15:431-436, 2000
- 39) Y Sumida, T Nakashima, T Yoh, Y Nakajima, H Ishikawa, H Mitsuyoshi, Y Sakamoto, T Okanoue, K Kashima, H Nakamura, J Yodoi : Serum thioredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 33:616-622, 2000
- 40) S Chen, SMF 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
- 41) H Matsubara, K Michitaka, N Horiike, M Yano, SMF Akbar, M Torisu, M Onji : Existence of TT virus DNA in extracellular body fluids from normal healthy Japanese subjects. *Intervirology*. 43: 16-19, 2000
- 42) T Fujisawa, N Horiike K Michitaka, M Onji : Influence of RNA titre and amino acid changes in the NS5A region of GB virus C/ hepatitis G virus on the effectiveness of interferon therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15:632-639, 2000
- 43) H Minami, K Toda, NR Chowdhury, JR Chowdhury, M Onji : Enhancement retrovirus-mediated gene transfer to rat liver in vivo by infusion of hepatocyte growth factor and triiodothyronine. *J. Hepatol.* 33:183-188, 2000
- 44) G Inoue, N Horiike, K Michitaka, M Onji : Hepatitis C virus clearance is prominent in women in an endemic area. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15:1054-1058, 2000
- 45) G Inoue, N Horiike, M Onji : The CD81 expression in liver in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Molec. Med.* 7:67-71, 2001
- 46) M Abe, SMF Akbar, N Horiike, M Onji : Induction of cytokine production and proliferation of memory lymphocytes by murine liver dendritic cell progenitors: role of these progenitors as immunogenic resident antigen-presenting cells in the liver. *J. Hepatol.* 34:61-67, 2000
- 47) Y Shimauchi, M Tanaka, K Koga, S Itano, K Ishii, R Kumashiro, S Sakisaka, M Sata : Clinical Characteristics of patients in their 40s with HCV antibody-positive hepatocellular carcinoma. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24:64S-67S, 2000
- 48) Y Shiratori, F Imazeki, M Moriyama, M Yano, Y Arakawa, O Yokosuka, T Kuroki, S Nishiguchi, M Sata, G Yamada, S Fujiyama, H Yoshida, M Omata : Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann. Intern Med.* 132:517-524, 2000
- 49) T Ide, R Kumashiro, N Toyoda, K Matsuyama, T Miura, M Sata : Second generation amplicor-HCV monior assay: clinical features and predictors of the response to interferon. *Hepatol. Res.* 18:230-238, 2000
- 50) S Murashima, R Kumashiro, T Ide, I Miyajima, T Hino, Y Koga, K

- Ishii, T Ueno, S Sakisaka, M Sata : Effect of interferon treatment on serum 2',5'-oligoadenylate synthetase levels in hepatitis C-infected patients. *J. Med. Virol.* 62:185-190, 2000
- 51) T-C Li, J Zhang, H Shinzawa, M Ishibashi, M Sata, EE Mast, K Kim, T Miyamura, N Takeda : Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J. Med. Virol.* 62:327-333, 2000
- 52) M Harada, Y Fujisawa, S Sakisaka, T Kawaguchi, E Taniguchi, M Sakamoto, S Sumie, K Sasatomi, H Koga, T Torimura, T Ueno, K Gondo, H Yoshida, K Tanikawa, M Sata : High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection: lack of effects on thrombocytopenia and thrombotic complications. *J. Gastroenterol.* 35:272-277, 2000
- 53) Y Nagao, N Seki, S Tamatsukuri, M Sata : Detection of hepatitis C virus in saliva before and after scaling of dental calculus. *J. Jpn. Assoc. Inf. Dis.* 74:961-965, 2000
- 54) Y Nagao, M Sata, M Kage, T Kameyama, T Ueno : Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HCV infection. *Eur. J. Int. Med.* 11:277-282, 2000
- 55) Y Nagao, M Sata, K Fukuizumi, F Ryu, T Ueno : High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterol.* 119:882-883, 2000
- 56) Y Nagao, M Sata, S Noguchi, T Seno'o, M Kinoshita, T Kameyama, T Ueno : Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J. Oral. Pathol. Med.* 29:259-266, 2000
- 57) SD Mei, H Yatsuhashi, MDC Parquet, R Hamada, T Fujino, T Matsumoto, O Inoue, M Koga, M Yano : Detection of HBV RNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with and without HBsAg by reverse transcription polymerase chain reaction. *Hepatol. Res.* 18:19-28, 2000
- 58) H Kato, K Nakata, K Hamasaki, D Hida, H Ishikawa, T Aritomi, K Nakao, Y Kato, M Yano, K Eguchi : Long-term efficacy of immunization against hepatitis B virus in infants at high-risk analyzed by polymerase chain reaction. *Vaccine* 18:581-587, 2000
- 59) H Yatsuhashi, M Yano : Natural history of chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15(Suppl): E111-E116, 2000
- 60) KN Khan, H Yatsuhashi : Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular

carcinoma in Japanese patients. *Alcohol & Alcoholism* 35:286-295, 2000

61) K Omagari, J Masuda, Y Kato, K Nakata, T Kanematsu, Y Kusumoto, I Mori, R Furukawa, H Tanioka, H Tajima, M Koga, M Yano, S Kohno : Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the international autoimmune hepatitis group. *Internal Med.* 39:1008-1012, 2000

62) K Nakata, K Nakao, T Morikawa, K Inokuchi, K Hamasaki, S Tsuruta, Y Kato, H Yatsuhashi, Y Kusumoto, N Ishii, K Eguchi : Attenuation of responsiveness to interferon- α treatment by preceded overactivation of interferon-mediated pathway in patients chronically infected by hepatitis C virus. *Acta Med. Nagasaki* 45:15-19,

63) L Xuezhong, S Naitoh, D Xuewen, L Zhao, Y Akahane : GB virus C/hepatitis G virus infection in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 16:91-97, 2000

64) X Deng, H Terunuma, R Handema, M Sakamoto, T Kitamura, M Ito, Y Akahane : Higher prevalence and viral load of TT virus in saliva than in the

corresponding serum: another possible transmission route and replication site of TT virus. *J. Med. Virol.* 62:531-537, 2000

65) A Tawara, Y Akahane, M Takahashi, T Nishizawa, T Ishikawa, H Okamoto : Transmission of human TT virus of genotype 1a to chimpanzees with fecal supernatant or serum from patients with acute TTV infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 278:470-476, 2000

66) S Nishiguchi, M Enomoto, S Shiomi, M Tanaka, K Fukuda, A Tamori, T Tanaka, T Takeda, S Seki, Y Yano, S Otani, T Kuroki : TT virus infection in patients with chronic liver disease of unknown etiology. *J. Med. Virol.* 62:392-398, 2000

67) S Nishiguchi, T Ueda, T Itoh, M Enomoto, M Tanaka, N Tatsumi, K Fukuda, A Tamori, D Habu, T Takeda, S Otani, S Shiomi : Method detect substitutions in the interferon-sensitivity-determining region of hepatitis C virus 1b for prediction of response to interferon therapy. *Hepatol.* 33:241-247, 2001

68) S Kubo, S Nishiguchi, K Hirohashi, H Tanaka, T Tsukamoto, T Shuto, S Takemura, T Yamamoto, T Ikebe, K Wakasa, S Shiomi, H Kinoshita : Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis C virus-

related hepatocellular carcinoma.
Jpn. J. Cancer Res. 92:59-66, 2001

69) S Nishiguchi, S Shiomi, S Nakatani, T Takeda, K Fukuda, A Tamori, D Habu, T Tanaka :
Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis.
Lancet 357:196-197, 2001

70) S Arii, Y Yamaoka, S Futagawa, K Inoue, K Kobayashi, M Kojiro, M Makuuchi, Y Nakamura, K Okita, R Yamada, for The Liver Cancer Study Group of Japan : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan.
Hepatology. 32:1224-1229, 2000

71) A Kasahara, N Hayashi, K Mochizuki, N Hiramatsu, Y Sasaki, S Kakumu, K Kiyosawa, K Okita, The Osaka Liver Disease Study Group : Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C showing biochemical remission, without hepatitis C virus eradication, as a result of interferon therapy. J. Viral Hepatitis 7:343-351, 2000

72) K Uchida, I Sakaida, K Hironaka, K Kayano, K Okita : Preventive effect of FK 506 (tacrolimus hydrate) on experimentally induced acute liver injury in rats. Dig. Dis. Sci.

45:1996-2001, 2000

G. 健康危険情報

1. 研究班所属施設における月間肝外来受診者調査で患者の60%がC型肝炎であり、とくに外来でC型肝炎患者がB型のその5.7倍と多いことが示された。これは肝硬変および肝細胞癌死亡者が今後も増加することを意味し、慢性肝炎の治療によって、肝硬変・肝細胞癌への進展を抑制することが緊急の課題である。

2. 医療従事者などが現在もみられるC型肝炎のIFN療法の指針が示された。現在の労災保険が認めている1カ月間投与では不十分であることが明らかにされ、緊急に改訂すべき点である。

3. IFNとRibavirinの併用療法はHCV排除率を、IFN単独での29%から45%以上に向上させ、IFN投与量の減量をも可能にすることが示された。さらにIFN投与期間の延長はHCV排除率は一層向上させると推察される。これらの知見を臨床の場に提供すること、IFN療法が第一の治療法と明確に位置付けすることが緊急の課題である。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

月間慢性肝疾患、病因別・病期別、受診者比率調査

主任研究者 飯野四郎 聖マリアンナ医科大学 教授

研究要旨 日本における慢性肝疾患の患者数および、その内訳などは知られていない。そこで、その一端を知る目的で月間受診患者数の調査を行った。12施設で11,171例が受診し、B型肝炎が23.3%、C型肝炎が64.4%を占めていた。HCV/HBVは3.45であったが、肝細胞癌では5.66であった。

分担研究者

四柳 宏 聖マリアンナ医科大学
講師

A. 研究目的

慢性肝疾患患者数の日本における推計は昭和54年に肝炎研究連絡協議会が発足した時に疫学研究班で行われて以来、調査されていない。当時はC型肝炎の診断法はなく、B型肝炎のみが診断可能であった。この時の推計数が長く使用され、慢性肝炎120万人、肝硬変25万人、肝細胞癌1万8千人と言われてきた。

1989年の第一世代HCV抗体検査の導入により、C型肝炎の70%が、1992年の第二世代HCV抗体検査の導入によって、ほぼ100%のC型肝炎の診断が可能となり、献血時、検診時に新たに発見されたC型肝炎例が慢性肝疾患患者数に加わり、昭和54年の推計よりかなり患者数は増加していると考えられるが、それを推定する

根拠は何もない。

また、C型肝炎ウイルス(HCV)感染が広く日本でみられた時期は昭和20年代から40年代にかけてと考えられ、この間の感染者は感染から25～55年が経過し、進展した肝疾患例が増加しているものと推察される。

そこで、今年度は、大規模な疫学調査はできないことから、研究班員・班友の施設の肝外来を平成12年10月の1カ月間に受診した慢性肝疾患例の病因別・病期別の数を集計することによって、患者実態のごく一部を明らかにすることを目的に調査した。

B. 研究方法

各班員・班友の所属する施設の肝外来を受診した一ヶ月間の病期別・病因別の慢性肝疾患患者数をアンケート方式で調査した。原則として平成12年10月の一ヶ月間とした。重複受診患者は1回のみを受診とした。

C. 研究結果

調査の集計結果を表 1 として示した。

一ヶ月間に 12 施設の肝外来受診者は合計で、11,171 例であり、B 型肝炎ウイルス(HBV)に起因する慢性肝疾患（無症候性キャリアを含む）が 2,608 例(23.3%)、C 型肝炎ウイルスに起因するもの（同）が 7,194 例(64.4%)、非 B 非 C 型慢性肝疾患が 384 例(3.4%)でウイルス肝炎に起因すると推定される例が全体の 91.1%を占めていた。因みに、自己免疫肝疾患が 6.0%、アルコール性肝障害が 3.0%であった。

慢性肝疾患での HBV と HCV の関与をみると、HCV は HBV の 3.45 倍であり、とくに、この比率は肝細胞癌(HCC)の 5.66 倍と HCC に対する HCV の関与がいかに大きいかを示している。慢性肝炎(CH)での 3.21 倍と肝硬変(LC)の 3.33 倍の間には差がみられない。無症候性キャリア(ASC)では HBV が HCV より逆に上記の比率は 0.62 倍となっており、ASC では HBV によるものが多い。

D. 考察

これまでの外来通院中の慢性肝疾患の患者比率を調査した報告はなく、ここに得られた成績を比較するものがない。

ここで収集された患者数では CH が 1~2 カ月に 1 回の受診、LC および HCC では重複例を除いているため月 1 回の受診、ASC では年数回の受

診であることから、調査対象となった施設での追跡中の患者数は CH で 1.2~1.5 倍、ASC で 4~8 倍となると推定される。

慢性肝疾患のみからみた場合に、HCV によるものが HBV によるものの 3.45 倍と日本ではいかに HCV による肝疾患が重要であるかがよくわかる。さらに、HCC でみると HCV によるものが 85%を占め、HBV によるものより 5.66 倍も多いことから、HCV による HCC 対策がいかに緊急の重要問題かがよく示されている。

非 B 非 C(NBNC)の HCC を加えて考えてみても、HCV によるものが 81.5%、HBV のそれが 14.4%、NBNC が 4.1%である。

E. 結論

①班員・班友の所属する 12 施設での肝外来 1 カ月間の受診者数は、11,171 人であった。

②この中で HBV と HCV による慢性肝疾患患者数は 8,765 例であった。

③ HCV/HBV は 3.45 であったが、HCC でみると 5.66 であった。

④ CH、LC の比率は HBV と HCV ではほぼ同率であった。