

1) Suzuki T, Tanaka E, Matsumoto A, et al. : Usefulness of simple assays for serum concentration of hepatitis C virus RNA and HCV genotype in predicting the response of patients with chronic hepatitis C to interferon  $\alpha$ 2a therapy. *J Med Virol* 46:162-168, 1995

2) 袖山 健、清澤研道:C型慢性肝炎—難治性例の治療戦略. 今月の治療 10 : inPress、2002

4) Blatt LM, Davis MJ, Klein SB, et al: The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species, consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res* 16: 489-499, 1996

5) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. : Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998

6) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. : Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 343: 1666-1672, 2000

7) Mirinobu A, Kumagai S: Cytokine measurement at a single-cell level to analyze human Th1 and Th2 cells. *Jpn J Clin Pathol* 46: 908-914, 1998

8) Robert CT, Bharati P, Josie B, et al: Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J of Hepatology* 30: 376-382, 1999

9) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432, 1998.

10) Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G et al: Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, Interferon alpha therapy. A randomized trial. *Am J Med* 107: 112-118-1999.

11) Ning Q, Brown D, Parodo J, et al: Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response.

*J Immunol* 160: 3487-3493, 1998.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 : なし

2.

3. 学会発表 : なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

リバビリンを減量せずに治療できた17例での血中リバビリン濃度は、リバビリン減量群に比べ低めで推移した。著効例では投与4-8週で2800程度の値を示したが、現時点で著効例のデータが少なく解析は不十分である。しかし、必ずしも血中濃度が3000 Ong/ml以上ではなく、むしろ血中濃度が高すぎてリバビリン投与中止にならないという特徴もある。Hb値の推移も参考にすると、治療前のHb値のみではなく、リバビリン血中濃度が高すぎてHb値の急な低下を来さず治療が継続できることも重要であることを示唆する。網状赤血球数の推移をみると、溶血の持続と赤血球産生の増強維持を示している。かかる赤血球産生の因子も、リバビリン投与継続に欠かせない因子であることが示唆された。

国立療養所中信松本病院におけるラミブジン治療の成績

分担研究者：袖山 健 国立療養所中信松本病院 副院長

研究要旨：ラミブジン治療の目標は、HBe 抗原陰性化、さらに HBVDNA 増殖抑制による肝炎の沈静化である。しかし、ラミブジン治療の問題点として、薬剤抵抗例や YMDD 変異株の出現などより、適応症例や中止時期については見解が得られていない。そこで今回、我々は、当院における B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療例の経過を中心に、その有効性について検討した。

ラミブジン投与後、HBVDNA 減少とともに炎症は改善が見られた。また、投与後 1 年目までは、特に問題が見られなかった。投与症例 51 例中 14 例は内服を中止した。継続例には長期投与にて耐性株の出現がみられ、中止例においても中止後の再燃の問題が見られた。中止後の再燃例については、ラミブジンの再投与が有効であった。中止時期は、6 ヶ月で効果が見られなければ、中止を検討すべきである。また、耐性株が出現しても、肝炎増悪する症例は少なかったが、肝硬変症例で耐性株による肝不全死を経験した。経過がよくても、耐性株が出現する前の 1 年目で中止を検討しても良いと思われる。

研究協力者 小林 正和  
国立療養所中信松本病院

#### A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対してラミブジン投与が保険認可され約 2 年が経過した。同薬剤は抗ウイルス効果により、B 型肝炎ウイルスマーカー改善、肝機能改善を示すことが報告されている。しかし、長期投与に伴う変異株の出現、中止後のウイルス再増殖に伴う再燃などが問題となる場合があり、慎重な経過観察が必要とされる。また、適応については、保険認可後、多くの検討がされつつあるが、肝硬変に対する投与も含め、一定の見解が得られていないのが現状である。

今回、当院におけるラミブジン治療の成績を報告し、治療効果について検討した。

#### B. 対象・方法

対象は 2000 年 12 月から 2003 年 1 月までに、ラミブジン治療(100mg/日、連日投与)を開始した B 型慢性肝疾患 51 例（男性 36 例、女性 15 例、平均年齢 48.9 歳）。肝疾患の内訳は慢性肝炎 42 例、肝硬変 9 例（肝癌合併 4 例）で、HBe 抗原陽性例は 15 例であった。

HBV-DNA 定量は、bDNA 法、アンプリコア PCR 法で測定した。

YMDD 変異株の検出は直接塩基配列決定法を用いた。

#### C. 成績

##### 1. 治療状況

治療 51 例中、継続例が 33 例である（内

服期間7から24カ月)。中止例が14例あり、そのうち中止後の再燃のため3例が再投与されている。

死亡は4例で、2例が肝癌、1例が肺癌にて亡くなっている。1例はYMDD変異株による肝不全で亡くなった。

治療開始後、4例に肝癌が発見され、それぞれ治療を受けているが、内服は継続されて

いる。

## 2. HBe抗原およびHBV DNAの推移

1年以上ラミブジン治療をうけた46症例の経過を表1に示す。HBe抗原陽性例では、治療後1年目のHBV DNA陰性化は50%の症例で得られるが、seroconversion(以下SC)率は31.1%(5/16)と低率であった。また、長期使用により、再陽転化がみられた。

表1 lamivudine 治療成績

### (1) HBeAg陽性B型慢性肝炎

	治療前	12カ月後	18カ月後	24カ月後
平均ALT	112.1IU/l	29.3IU/l	27.6IU/l	29.5IU/l
HBeAgSC*	0/16	5/16	2/10	1/3
HBV DNA陰性化	0/16	8/16	4/10	1/3

### (2) HBeAg陰性B型慢性肝炎

	治療前	12カ月後	18カ月後	24カ月後
平均ALT	62.7IU/l	23.1IU/l	24.7IU/l	32.5IU/l
HBV DNA陰性化	0/30	20/30	18/22	10/15

\*:seroconversion

一方、HBe抗原陰性例では、HBV DNA陰性化が治療後1年目で66%(20/30)と高率に得られた。陽転化する症例もあるが、治療後2年目でもDNA陰性化率は66%(10/15)と高率を維持した。

## 3. 投与前ALT値別およびHBV DNA量別の効果判定

肝組織または画像検査より肝硬変を除いたHBeAg陽性B型慢性肝炎11例について、治療後48週目で、治療前ALT値別およびHBV DNA量別の効果判定を行った(表2)

表2 投与前ALT値別およびHBV DNA量別の効果判定(投与48週後)

治療開始時ALT値(IU/l)	HBeAg陰性化	HBV DNA陰性化	YMDD変異
201~	3/4	4/4	0/4
101~200	0/4	1/4	3/4
0~100	0/3	1/3	1/3

HBV DNA (LGE/ml)	HBeAg 陰性化	HBV DNA 陰性化	YMDD 変異
8.1~	0/3	0/3	2/3
7.1~8.0	3/5	3/5	0/5
~7.0	0/3	3/3	2/3

SC が得られた 3 例は、投与前 ALT 値が、252IU、330IU、470IU と高値だった。その治療前のウイルス量は、7.1 から 8.0LGE/ml で中等量の症例であった。

また、YMDD 変異株の出現は、投与前のウイルス量や ALT 値とは、一定の関係はみられないが、SC しない抵抗例においては高率に変異株が出現する結果がえられた。

例が 5 例、HBe 抗原陰性例が 4 例である。また、臨床診断として、慢性肝炎 6 例、肝硬変 3 例である。YMDD 変異株出現による肝炎例 (break-through hepatitis) は 2 例にみられ、1 例は肝不全により死亡した。

#### 4. YMDD 変異株出現の検討

YMDD 変異株出現は 46 例中 9 例に見られた (表 3)。出現時期は 6 カ月 1 例、12 カ月 6 例、18 か月までが 2 例である。HBe 抗原陽性

表 3 YMDD 変異株出現例のまとめ

診断	年齢/性	eAg/eAb	HBVDNA 陰性化	*出現時期	変異株	break-through hepatitis	備考
1	LC 44/F	+/-	なし	6M	YVDD	なし	内服継続
2	CH 35/M	+/-	あり	18M	YIDD	なし	内服継続
3	CH 35/M	+/-	なし	15M	YIDD	なし	15M で ラミブジン中止
4	CH 67/M	+/-	なし	12M	YVDD	なし	IFN 併用後中止
5	CH 51/F	-/+	あり	12M	YIDD	なし	内服継続
6	CH 49/F	-/+	なし	12M	YVDD	なし	内服継続
7	CH 44/M	-/+	あり	12M	YVDD	なし	14M で ラミブジン中止
8	LC 60/M	-/+	あり	14M	YIDD	あり	内服継続
9	LC 61/F	+/-	あり	2M	YVDD	あり	肝不全

\* ; 治療中血清 HBVDNA が 2.6logcopy/ml 未満

## 5. 治療中止例の検討

当院では、ラミブジン中止例は14例である。全例、中止後定期的に観察された。中止時期は、投与後6カ月が3例、12カ月が3例、13から18カ月が8例である。投与後6カ月で中止した3例のうち2例は、投与中HBVDNAの減少が見られず、効果が期待できないため中止した。もう1例も、効果が得られず、IFN併用にて中止した。

中止時にSCまたはHBVDNA陰性化が得られた例で中止した5例は、中止後数ヶ月で

HBVDNAの陽転化が見られた。5例中4例は肝炎の再燃がみられた。3例はラミブジンの再投与を行い、肝炎の沈静化が得られている。

YMDD変異株が存在しながら中止した症例が3例存在した。1例は中止後ALT827IU/lまで上昇したが、無治療で改善した(図1)。その他の2例は、再燃もなく問題は認めなかった。

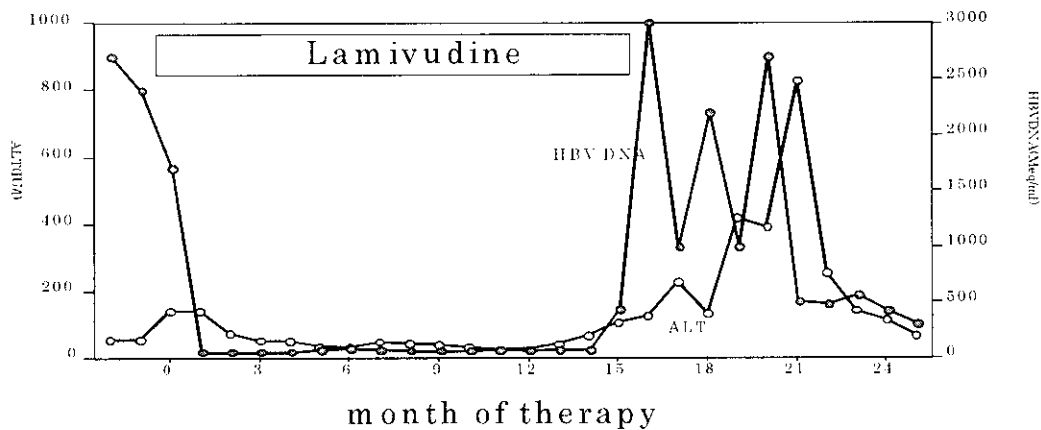


図1. lamivudine15ヶ月間投与後、内服中止したB型肝炎例(表3: No3), lamivudine中止時にYMDD変異株(YIDD)が出現していた。中止後、HBVDNAの上昇があり、引き続き肝炎再燃を認めた。無治療で肝臓害の改善が見られた。

ラミブジン中止後、IFN治療を継続した症例で急性増悪が見られた例を経験した(図2)。ラミブジン投与では、HBVDNAの減少は見られたが、SCはなく、HBVDNAも4logcopy/ml以下には減少しなかった。IFN

開始後は肝機能も正常となったが、IFN4ヶ月目に、HBVDNAの急上昇、肝炎再燃が見られた。ラミブジン再投与にて改善がえられている。

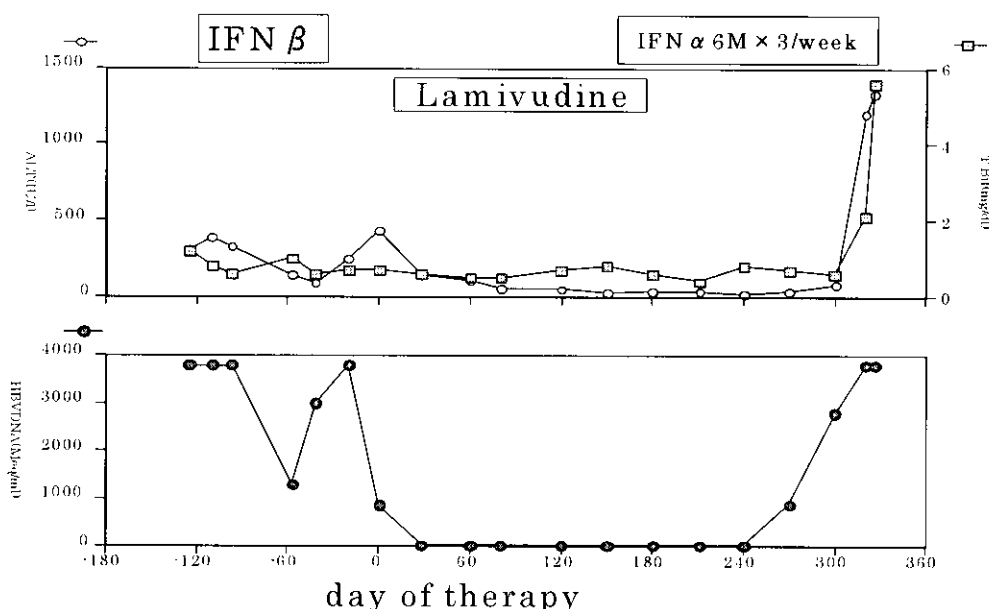


図2 lamivudine連日投与を6カ月で投与中止後、IFNを投与したB型肝炎の症例（47歳、男性）。内服中もSGは得られなかった。IFN投与中に黄疸を伴う急性増悪を見た。lamivudineの再投与にて、肝臓者は改善した。

#### D. 考察

ラミブジンは逆転写酵素阻害による、ウイルスの複製を確実に抑えることができる薬剤である。当院の検討でも、1年後にはHBeAg陽性例で50%、HBeAg陰性例で66%の症例でHBVDNAの陰性化が得られた。また、ウイルス減少に伴い、ALT値も低下しており、肝炎の改善が期待される。しかし、投与してもウイルスの低下が見られない抵抗例や、耐性株の出現および中止時期については十分な検討が必要と思われた。

ウイルス量高値で、活動性の低い症例ではe抗原のSCやHBVDNAの陰性化が得られにくく、逆に長期投与により耐性株の出現が見られた。HBVDNAが高値例(8.0log<sub>10</sub>copy/ml以上)では、半年間で効果がなければ、早めの中止を考えても良いと思われる。

また、治療中6ヶ月以上のSCが得られても、中止後はHBVDNAの再燃が全例で見られた。SCが得られた症例の中止後の再燃は、重篤なものではなく再燃後に経過を見るだけで改善した症例も経験した。一部の症例に対しては、再燃に対してラミブジンを再投与し

たが、非常に有効であった。ラミブジンを再投与するか、投与せず観察のみにするかは、多数の症例での検討が必要と思われた。

耐性株の出現は、当院では、19.5%に見られた。HBe抗原陰性例でも4例に耐性株が見られており、e抗原陽性例に比べると出現率は低いが、陰性例においても注意が必要と思われた。

耐性株出現後、2例に肝炎がみられ、1例の肝硬変症例でbreak-through hepatitisが原因の肝不全にて死亡例を経験した。予備能のある慢性肝炎症例では、break-through hepatitisが生じても、強力ミノファージェンC静注やインターフェロン投与にて対処し、予後のよい報告がみられるが、予備能の悪い肝硬変症例では、break-throughに対して厳重な注意が必要と思われた。また、YMDD変異株出現例の内服中止例で、高度の再燃を1例経験した。YMDD変異株出現例では、もともとウイルス増殖能が高く、中止後野生株が増えた場合、増殖が盛んとなり、強い再燃が来る可能性があることに留意すべきである。その一方でYMDD変異株出現時に、IFNを併

用しながら中止するという方法が報告されているが、当院の経験で、インターフェロンを投与中に、黄疸を伴う強い再燃例を経験した。インターフェロンのみでは、増殖を抑えることは困難な例もあり、ウイルス高値例でのラミブジン投与は慎重にすべきと考えられた。

#### E. 結論

1. HBe 抗原陽性例では、治療前 ALT 値が高いほど治療効果がよい。ただし、ラミブジン中止後には、HBVDNA の再燃がみられ、単独治療でのセロコンバージョンは困難である。
2. HBe 抗原陰性例は、治療前のウイルス量が低い症例が多く、HBVDNA の陰性化が得られやすい。ただし、YMDD 耐性株の出現が見られているので、厳重な観察が必要である。
3. ラミブジン治療中止後の再燃例で、高度の炎症が見られた場合、再投与を積極的に考えるべきである。当院で経験した再燃に対するラミブジン再投与は有効であった。
4. YMDD 変異株が出現しても肝炎増悪例は少なかった。
5. 肝硬変に対する症例は、慎重にすべきである。代償性肝硬変では、適応は少ないと考える。

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）  
分担研究報告書

研究課題名：肝疾患死亡者調査  
国立病院・療養所における肝細胞癌の予後—施設間較差の検討—

分担研究者 林 茂樹 国立病院東京災害医療センター副院長

要旨

肝疾患死亡者調査（1996-2000年）による3,277例のうち、肝細胞癌（HCC）症例を毎年一定数以上報告した9施設について、HCC予後の年次変化及び施設間較差を検討したところ、全国レベルではHCC予後は年々改善していたものの、一定の施設間較差を認めたため、今後較差是正に向けて追加調査が必要と考えられた。

生存日数に寄与する因子の検出を試みた。

分担研究者名：肝ネット参加者全員

A. 目的

平成16年度の独立行政法人化に向けて、各分野で臨床評価指標の策定作業が進められており、肝疾患分野ではHCCが重要な対象疾患の一つに挙げられている。そこで、これまで実施してきた肝疾患死亡者調査に集積されたデータを用いて、HCC予後の年次変化及び施設間較差を検討することにより、今後の検討課題を探ることとした。

B. 方法

1996-2000年に登録された肝疾患死亡者3,277例のうち、HCC症例を毎年一定数以上報告した9施設（東北A、関東B・C、中部D、近畿E、中国F、九州G・H・I）の症例の中からHCC診断後死亡までに30日以上生存した911症例を解析対象とした。HCC診断後生存日数に関して、死亡年度差、施設差、さらに、各施設における前期（1996-1998年）・後期（1999-2000年）間の変化の有無について検討した。また、施設名、性別、HCC成因、診断時年齢、治療法、死亡年度（前期、後期）を共変量としたCox回帰分析により、HCC診断後

C. 成績

1) 全患者のHCC診断後生存日数：1996-2000年の全期間 871±840；各年度別では728±758、696±722、808±754、990±883、1016±936と有意に延長（ $P<0.001$ ）。

2) 施設別生存日数：A 614±619；B 928±1005；C 776±744；D 805±771；E 809±770；F 807±865；G 950±802；H 982±833；I 974±899で、A vs G、H、I；C vs H；F vs H、I間に有意差を認めた。

3) 前期・後期での変化：B 平均生存日数 735 vs 1096（ $P=0.069$ ）；E 572 vs 992（ $P=0.0065$ ）；F 592 vs 1022（ $P=0.0035$ ）に改善を認めた。

4) HCC診断後生存日数に寄与する因子（オッズ比[95%信頼区間]を表示）：

a) HCC成因（vs HBV）：HCV 0.652 [0.526-0.810]；アルコール 0.579 [0.362-0.924]

b) HCC診断時年齢（1歳上がる毎に）：1.019 [1.009-1.030]

c) HCC治療法（vs 肝動脈塞栓療法）：手術 0.448 [0.299-0.672]；治療2種類 0.551 [0.459-0.661]；治療3種類以上 0.312 [0.229-0.419]



d) 死亡年度 (vs 前期) : 後期 0.721 [0.615-0.844]

e) 施設 (vs 東北 A) : 関東 B 0.579 [0.403-0.831]; 関東 C 0.590 [0.403-0.864]; 中部 D 0.593 [0.379- 0.928]; 九州 G 0.670 [0.463-0.970]; 九州 H 0.546 [0.384-0.776]の5因子が検出された。

#### D. 考案

1996-2000年の肝疾患死亡者調査から、HCC診断後の予後は全国レベルで改善されていることが確認された。各施設は地域の基幹病院として肝臓病専門医が診療を担当しているもの

の、施設間でHCCの予後に差が生じている要因として、HCC成因の地域差ならびにHCC治療法の選択規準のばらつきに起因する可能性が示唆された。今後、HCC初発時の臨床病期、肉眼的進行程度など患者側要因についても考慮すべきと考えられた。

#### E. 結語

国立病院・療養所における肝細胞癌患者の予後は年々改善されているものの、一定の施設間較差があることが明らかとなった。今後この施設間較差を縮めるための努力が必要である。

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）  
分担研究報告書

本邦における肝細胞癌治療の実態  
—国立病院・療養所における現状—

分担研究者 林 茂樹 国立病院東京災害医療センター副院長

### A. 目的

全国の国立病院・療養所 45 施設が参加する肝ネットでは、重点項目の一つとして肝疾患死亡者調査（班長：林 茂樹）を行っており、死亡年度 1996～2000 年に登録された症例数は 3,277 例である。このデータベースのうち、本研究では肝細胞癌（HCC）症例を毎年一定数以上報告している 9 施設の症例を対象として、HCC の予後に関わる因子を検討した。

### B. 方法

9 施設（東北 A、関東 B、関東 C、中部 D、近畿 E、中国 F、九州 G、九州 H、九州 I）から報告された HCC 症例のうち、HCC 診断後死亡までに 30 日以上生存しえた 911 症例を解析対象とした。HCC 診断後生存日数に関して、死亡年度差、施設差の有無、さらに、各施設における前期（1996～1998 年）・後期（1999～2000 年）間の変化の有無について、Kruskal Wallis 検定、Mann Whitney U 検定、Kaplan-Meier 法（Log-rank test）で検討した。また、施設名、性別、HCC 成因、HCC 治療法、死亡年度（前期、後期）を共変量とした Cox 回帰分析により、HCC 診断後生存日数に寄与する因子の検出を試みた。

### C. 成績

1) 全患者の HCC 診断後生存日数：1996～2000 年の全期間では 871±840；各年度別では 728±758、696±722、808±754、990±883、1016±936 と有意に延長していた（ $P<0.001$ ）。

2) 施設別生存日数：A 614±619；B 928±1005；C 776±744；D 805±771；E 809±770；

F 807±865；G 950±802；H 982±833；I 974±899 で、A vs G、H、I；C vs H；F vs H、I 間に有意差を認めた。

3) 前期・後期での変化：関東 B 平均生存日数 735 vs 1096（ $P=0.069$ ）；近畿 E 572 vs 992（ $P=0.0065$ ）；中国 F 592 vs 1022（ $P=0.0035$ ）に改善を認めた。

4) HCC 診断後生存日数に寄与する因子（オッズ比[95%信頼区間]を表示）：

a) 成因（vs HBV）：HCV 0.788 [0.651-0.954]；アルコール 0.620 [0.395-0.974]

b) HCC 治療法（vs 肝動脈塞栓療法）：手術 0.545 [0.370- 0.803]；治療 2 種類 0.565 [0.474- 0.672]；治療 3 種類以上 0.312 [0.234-0.416]

c) 死亡年度（vs 前期）：後期 0.717 [0.613-0.838]の 3 因子が検出された。

### D. 考案

1996～2000 年の 5 年間の死亡者調査から、HCC 診断後の予後は全国レベルで改善されていることが確認された。施設間に差があるものの、その原因として肝疾患成因の地域差ならびに肝細胞癌治療法の選択規準のばらつきに起因する可能性が示唆された。

### E. 結語

肝細胞癌患者の予後改善のためには、集学的治療が選択されるべきであり、かつ、その成因に応じた対策も重要である。

「肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究」

国立病院九州医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の現況

分担研究者 酒井 浩徳 国立病院九州医療センター 消化器科

**研究要旨** C型慢性肝炎に対するIFN単独治療の標準的治療法は確立したと考えられる。しかし、その著効率は30～40%であり、多くの無効症例に対する治療法の確立が急がれるところである。IFNとリバビリンとの併用療法、コンセンサスIFNによる治療が開始されて一年、また近い将来には持続型のIFNによる治療も開始される。これら新しい治療法を正しく評価し、患者に応じた最適な治療法を選択するためには、最近のIFN単独治療の成績を正確に評価する必要がある。今回、当院における最近二年間のC型慢性肝炎に対するIFN治療の成績をまとめた。

**A. 研究目的**

C型慢性肝疾患は数十年の歳月をかけて、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌へ進展する疾患であり、慢性肝炎の段階での根治が望まれる。一方、C型肝炎ウイルスを完全に排除する事により根治が期待される疾患でもあり、インターフェロン治療により、肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善などが示されている。

我が国において1992年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療が健康保険で認可されて10年、効果予測因子も明らかにされ標準的治療法は確立した観がある。しかし、その著効率は30～40%に過ぎず満足できるものではない。C型慢性肝炎患者の約70%を占めるgenotype 1b、特にその中でも高ウイルス群の著効率は10%以下であり、これら過半数を占める無効症例に対する治療法の確立が急がれるところである。平成13年12月から、IFNとリバビリンとの併用療法、コンセンサスIFNによる治療が期待を持って開始され、さらに極めて近い将来、持続型IFNによる治療が開始される予定である。これら新しい治療法を正しく評価するために、またこれまで行ってきたIFN単独療

法を含め、患者に応じた最適な治療法の選択を明確にするために、その基礎となる最近のIFN単独治療の成績を正確にまとめる必要がある。今回、当院における最近の二年間のC型慢性肝炎に対するIFN単独治療の成績をまとめた。

**B. 研究方法および対象**

当院において2000年1月1日から2002年12月31日までの二年間にIFN単独治療を導入したC型慢性肝炎患者38名を対象とした。肝生検にて組織学的検討を行った。IFN $\alpha$ 2bまたはnaturalIFN $\alpha$ を24週間投与を行い、投与終了後24週後のウイルス消失の有無、トランスアミナーゼ値により効果判定を行った。

**C. 研究結果**

C型慢性肝炎初回治療36症例、再治療2症例にIFN単独治療を導入した。また、C型急性肝炎2症例に対してもIFN治療を行ったが、いずれもウイルスを排除する事が出来治療した。導入症例は男性21症例、女性17症例(2症例が再治療症例)。初回治療症例の平均年齢は46.0 $\pm$ 12.0、再治療症例は62.0 $\pm$ 1.4と再治療症例の年齢は高かった。初

回治療症例は組織学的に、F1 19例、F2 10例、F3 5例、F4 2例であり、組織学的進展が比較的軽い症例が対象となっていた。再治療例はF1およびF4がそれぞれ1例であった。治療導入症例のウイルス学的因子は表1.に示すように genotype 1b以外の症例が2/3を占めていた。一方、高ウイルス量群が2/3であった。

表1. C型慢性肝炎 IFN 治療、初回治療、再治療例のウイルス因子

	初回治療 (n=36)	再治療 (n=2)	計 (n=38)	(%)
HCV-RNA量				
高	23 (64)	2 (100)	25 (66)	
低	13 (36)	0 (0)	13 (34)	
genotype				
1b	13 (36)	1 (50)	14 (37)	
1b以外	23 (64)	1 (50)	24 (63)	

これらの症例に IFN $\alpha$ 2b または natural IFN $\alpha$ 10M または 5-6M を 2 週間連続、22 週間週三回投与を行った。治療効果は表 2. 3. に示す。再治療群のうち 1b 高ウイルス量の症例は無効であったが、2a 高ウイルス量の症例は著効であった。

表2. HCV-RNA量、HCV genotype 別著効率

		初回治療群 (N=28)	
Viral load	high	75% (6/8)	22% (2/9)
	low	70% (7/10)	0% (0/1)
		Non 1b	1b
		genotype	

1b 高ウイルス群の著効率が予想よりも高く 22%、1b 群全体では 20%であるのに対して、ウイルス量に関わらず 2a、2b 群の著効率は 70%以上と期待通りの効果を認めた。症例数が少ないため、1b 高ウイルス群の著効率が集積されたデータよりも高い点に関しては正確な評価は出来ない。

表3. HCV-RNA量、fibrosis 別著効率

		初回再治療群 (N=29)	
Viral load	high	57% (8/14)	25% (1/4)
	low	70% (7/10)	0% (0/1)
		1-2	3-4
		fibrosis	

肝の線維化と IFN の治療効果に関してはこれまで示されてきたように、同じウイルス量であれば線維化の程度が軽いほど著効率が高く、線維化の程度が同じであればウイルス量が少ない方が著効率が高い傾向が認められた。

8 症例が効果判定出来ていない。2 症例は 24 週間投与後も本人希望にて少量の IFN ( 3M ) を週 2-3 回投与を続けているため正確な効果判定が出来ない。両者とも肝機能は正常化しているが、ウイルスの排除は出来ていない。2 症例は副作用のため中止 ( 白血球減少、高度の倦怠感 )。1 症例は投与中に事故退院による中止。3 症例は転医のため詳細不明であった。

#### D. 考察

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の第一の目標は C 型肝炎ウイルスの完全排除であることは言うまでもない。その結果、肝炎の終焉と線維化の抑制による肝硬変への進展抑制、さらには肝発癌抑制にある。その目的のためには、この 10 年間行ってきた IFN 単独治療、ウイルス排除率 30-40%は決して満足できるものではない。そうした状況の中で 2001 年 12 月に始まった第二世代の IFN 治療とも言うべきコンセンサス IFN、IFN + リバビリン治療に期待するところは大きい。さらには持続型 IFN である Peg-IFN による治療も開始されるであろう。しかし、すべての C 型慢性肝炎症例がこれら新しい IFN 治療の適応になるとは言えず、従来の IFN 単独治療によっても十分な治療効果を期待出来る

症例もあると考えられる。従って、症例に応じた的確な治療法の選択が今後要求されるであろう。そのために現在における IFN 単独治療の成績をまとめる必要があると考えられる。新しい IFN 治療が保険適応になることが予想されたため、当科において 2000 年、2001 年に IFN 治療を導入した症例は今までより少なく 38 症例であった。しかも良好な治療効果が予測される 1b 以外 (2a、2b) に症例を選ぶ傾向にあった。その結果効果判定出来た全症例での著効率は 55% であった。費用-効果の観点から、より有効な治療を行うことが可能となっている。リバビリン併用、コンセンサス IFN による治療の副作用が単独治療より強いことを考えると、1b 以外の症例に対して、特に低ウイルス量または肝組織の進展が軽い症例に対しては IFN 単独治療により十分の治療効果が期待できると考えられる。

「肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究」

研究課題名：C型慢性肝炎に対する IFN monotherapy 治療成績の検討

分担研究者：加藤道夫 国立大阪病院 消化器科

要旨：C型慢性肝炎 617 例（初回投与 542 例、再投与 75 例）に対する IFN monotherapy 治療成績について検討した。初回投与例では CR187 例（34.5%）、TR217 例（40.0%）、NR138 例（25.5%）であった。セログループ別、ウイルス量別の CR 率はセログループ 1・高ウイルス群（難治群）10.3%、低ウイルス群 53.8%、セログループ 2・高ウイルス群 41.7%、低ウイルス群 75.3%であった。総投与量別の CR 率は総投与量 100～399MIU の低用量 20.0%、400～699MIU の中用量 33.6%、700MIU 以上の高用量 44.3%であり、総投与量が増加するにつれて CR 率は有意に向上した。セログループ 1 群では全対象に比し高用量群で高ウイルス群（10.3% vs 16.4%）、低ウイルス群（53.8% vs 72.4%）ともに CR 率が向上する傾向が認められた。再投与例の治療成績は CR22 例（29.3%）、TR40 例（53.3%）および NR13 例（17.3%）であり、セログループ 1 群の CR 率は低ウイルス群では 57.9%、高ウイルス群（難治群）では 0%であった。これからはセログループ別、ウイルス量別さらには個々の症例に至適の IFN 治療を施行する必要があると考える。

A. 研究目的：

C型慢性肝炎、特にセログループ 1、高ウイルス量のいわゆる難治性 C 型慢性肝炎に対してリバビリン・IFN 併用治療が第一選択治療となった現在、これまでの IFN monotherapy の治療成績を詳細に検討することは、これからの IFN 治療の発展に有意義であると考え本研究を行った。

B. 研究方法：

対象は 1987 年 3 月より 2001 年 9 月までに当院で IFN monotherapy を施行した C 型慢性肝炎 617 例（初回投与 542 例、再投与 75 例）である。初回投与 542 例の性別は男性 362 例、女性 180 例で年齢はそれぞれ 18 歳～70 歳（平均 48.6 歳）、21 歳～73 歳（平均 52.7 歳）であり、

IFN 総投与量は 114MIU～1600MIU（平均 568.3MIU）である。一方、再投与 75 例の性別は男性 47 例、女性 28 例で年齢はそれぞれ 23 歳～65 歳（平均 47.0）、30 歳～67 歳（平均 52.8 歳）であり、IFN 総投与量は 201MIU～1206MIU（平均 700.2MIU）であった。HCV-RNA 量は branched DNA probe 法、HCV-RNA 定性は RT-PCR 法で測定、統計学的解析は  $\chi^2$  検定を用いた。また、治療効果は CR（著効：HCV-RNA が持続陰性化）、TR（再燃：IFN 投与中 ALT が正常化するが終了後上昇、あるいは投与中 HCV-RNA が陰性化するが終了後再出現）および NR（無効：上記 2 群のいずれでもない）に分類した。

C. 研究結果：

初回投与例の治療成績は CR187 例（34.5%）、

TR217例(40.0%)およびNR138例(25.5%)であった。CR率をセログループ別、ウイルス量別にみるとセログループ1 21.9%(73/334)、セログループ2 58.3%(95/163)、HCV-RNA量1.0Meq/ml以上の高ウイルス群16.2%(40/247)、1.0Meq/ml未満の低ウイルス群65.7%(119/181)であり、両者を組み合わせるとセログループ1の高ウイルス群(難治群)のCR率はわずか10.3%(20/195)であり、セログループ1でも低ウイルス群であれば53.8%(43/80)がCRとなった。一方、セログループ2では高ウイルス群、低ウイルス群のCR率はそれぞれ41.7%(20/48)、75.3%(67/89)であった。総投与量別の治療効果についてみると総投与量100-399MIUの低用量(L群)ではCR25例(20.0%)、TR47例(37.6%)、NR53例(42.4%)、400-699MIUの中用量(M群)ではCR72例(33.6%)、TR491例(42.5%)、NR51例(23.8%)、700MIU以上の高用量(H群)ではCR90例(44.3%)、TR79例(38.9%)、NR34例(16.7%)であり、総投与量が増加するにつれてCR率は有意に向上した(L群 vs M群、H群 vs M群  $p < 0.05$ 、L群 vs H群  $p < 0.0001$ )。H群におけるセログループ別、ウイルス量別のCR率はセログループ1・高ウイルス群16.4%(14/85)、セログループ1・低ウイルス群72.4%(21/29)、セログループ2・高ウイルス群45.0%(9/20)およびセログループ2・低ウイルス群79.6%(39/49)であり、全対象に比しセログループ2群はH群で差を認めなかったがセログループ1群では高ウイルス群、低ウイルス群ともにH群でCR率が向上する傾向が認められた(それぞれ  $p = 0.14$ 、 $p = 0.08$ )

難治群でCRが得られた20例の投与前HCV-RNA量は1.0-7.2Meq/ml(平均2.6Meq/ml)で大半の15例が3.0Meq/ml未満であり、8.0Meq/ml以上の高ウイルス例ではCRは1例も認められなかった。総投与量は480-990MIU(平均

760MIU)で14例(70.0%)がH群であった。IFNの種類は $\alpha$ あるいは $\beta$ 製剤単独が半数の10例(このうち7例はrIFN- $\alpha$ 2a高用量投与)で、あと半数は $\beta$ 、 $\alpha$ 併用が7例、Two-step IFN rebound therapy (TIRT) 3例であった。難治群におけるCR率は $\alpha$ あるいは $\beta$ 製剤単独治療7.6%(10/131)、 $\beta$ 、 $\alpha$ 併用治療(TIRTを含む)16.1%(10/62)と $\beta$ 、 $\alpha$ 併用治療で高率の傾向( $p = 0.07$ )が認められた。

再投与例の治療成績はCR22例(29.3%)、TR40例(53.3%)およびNR13例(17.3%)であった。セログループ別ではセログループ1でCR14例(24.6%)、TR31例(54.4%)、NR12例(21.1%)、セログループ2でCR8例(44.4%)、TR9例(50.0%)、NR1例(5.6%)と両群で有意の差を認めなかったが、セログループ1群において再投与前のHCV-RNA量の多寡で検討すると、HCV-RNA量が1.0Meq/ml未満の低ウイルス群では57.9%(11/19)がCRとなったが、1.0Meq/ml以上の高ウイルス群(難治群)では0%(0/30)と低ウイルス群に比し有意( $p < 0.0001$ )に低率であった。再投与開始時低ウイルス群であってCRが得られた11例中5例はTIRTによってHCV-RNA量の低下がみられた初回投与時の難治群であり、初回投与前のHCV-RNA量は最高36.0Meq/mlであった。

#### D. 考察:

C型慢性肝炎542例に対する初回IFN治療成績の解析により、HCVセログループと投与時のHCV-RNA量によってIFN治療成績が大きく異なり、それをIFN総投与量の因子が修飾することが明らかとなった。すなわち、セログループ1・高ウイルス群は対象の母集団としては最大でありながらCR率は10.3%と極めて悪く、CR例も3.0Meq/ml未満の例が大半であった。しかし、この群でも総投与量700MIU以上の高用量を投与すれば16.4%にまでCR率が上昇してお

り、総投与量を増加させることが IFN monootherapy で治療成績をあげる一つの方法と考えられる。この場合総投与量の増加は一回投与量の増加としてはコンセンサス IFN の使用、従来の IFN 製剤であれば投与期間の延長、長期投与の形で行うことができる。また  $\beta$ 、 $\alpha$  併用治療も単独治療に比し CR 率の向上が期待できるので現在、難治群に対する第一選択治療になっているリバビリン・IFN 併用治療が施行困難な症例や脱落例、無効例にはこれらの治療も考慮すべきと考える。10Meq/ml 以上の極めてウィルス量が多い例に対してはリバビリン・IFN 併用治療と TIRT およびその併用が最良の方法と考えている。難治群は同様の状態で何度再投与を行っても CR になることはほとんど期待できないが、TR が得られる可能性は高く発癌抑止の点からは意義があり、製剤としては今後 PEG-IFN を使用することが望ましいと考える。セログループ 1・低ウィルス群は高用量で初回投与、再投与ともに（それぞれ 72.4%、70.0%）顕著に CR 率の向上がみられたので、この群は必ずしもリバビリン・IFN 併用治療を行う必要はないと考えられる（初回投与は保険適応外）。セログループ 2・高ウィルス群はこれまで最小の母集団であったが、易治性のセログループ 2・低ウィルス群の症例がすでに治療によりウィルス排除がなされたためか、近年増加傾向にある。この群は高用量を用いてもほとんど CR 率の向上は認められていなく、リバビリン・IFN 併用治療あるいはコンセンサス IFN 等新しい製剤による治療効果の向上が期待される。

セログループ 2・低ウィルス群に関しては用量に関係なく 80%近い CR 率が得られているので、6 カ月以内の IFN monootherapy で治療可能と考えている。以上の考察より、これからはセログループ別、ウィルス量別さらには個々の症例に至適の IFN 治療を施行する必要があると考え



「肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究」

C型慢性肝炎に対するIFN単独治療とリバビリン併用療法の治療効果について

分担研究者 原田英治 国立療養所東京病院

研究要旨：C型慢性肝炎の中でIFNに難治性の群に対してIFN+リバビリンの併用療を行った。IFN単独では著効が9%しかみられなかったに対してIFN+リバビリン併用療法では23%に得られ、これら難治例に対して有用な治療法と考えられた。

erological group 2 (SG2) に分けた。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する根治的治療法としてIFN単独治療がおこなわれ、30-40%の患者にHCV-RNAの駆除と肝機能の正常化がみられている。しかし、我が国に最も多いC型肝炎ウイルスのGenotype 1b (serological group 1) でウイルス量が $100\text{KIU}/\text{ml}$ 以上の例ではその治療効果は極めて低い。2001年11月よりIFN+リバビリンの併用療法が導入され、Genotype 1b (serological group 1)、 $100\text{KIU}/\text{ml}$ 以上の例にも治療効果が期待されている。そこで、リバビリン併用療法はIFN単独治療より治療効果があがっているか検討した。

B. 対象と方法

2001年1月から2002年12月までに治療が完結し、終了後6ヵ月目にHCV-RNAの有無とALTの測定が行われ治療効果判定が可能な症例について検討した。

表1に示すようにIFN+リバビリン併用群は30例、IFN単独治療群は43例である。治療開始時の男女比、平均年齢、肝生検組織の線維化を示すF stageに両者間で有意の差はみられなかった。ウイルス量はCobas amplicor Ver.2 によった。

ウイルス型はserological group 1 (SG1) と

Baseline characteristics of patients with chronic hepatitis C treated with IFN+ribavirin or IFN alone

	therapy (case)	IFN+ribavirin (30)	IFN alone (43)
Gender	male	17(57%)	20(47%)
	female	13(43%)	23(53%)
Age	M±SD	56.4±9.1	58.7±11.5
Histology	F1	11(37%)	15(35%)
	F2	11(37%)	15(35%)
	F3	6(20%)	12(28%)

表1

なおウイルス量はIFN+リバビリン併用群では全例 $100\text{KIU}/\text{ml}$ 以上であるのに対してIFN単独治療群では $100\text{KIU}/\text{ml}$ 未満が含まれている。IFN単独治療群ではIFN $\alpha$ 2b、600MUまたは1000MUを最初2週間週6回、その後週3回を22週、合計24週間投与した。IFN+リバビリン併用群では上記のIFNの投与に加えて、体重60kg以下でリバビリン600mg/日を、60kg以上で800mg/日を連日合計24週間投与した。

治療効果判定は治療終了6ヶ月後のHCV-RNA陰性、ALT正常を著効(A)、HCV-RNA陽性、ALT正常を有効(B)、それ以外を無効(C)とした。患者に対してはインフォーム・ドコンセントを得た上で治

療を行った。

C. 結果

I. 2群間での治療効果の比較 (表2)

efficacy rate of IFN+ribavirin or IFN alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C

efficacy	IFN+ribavirin (100KIU)	IFN alone
A	9/30 (30%)	17/43 (40%)
B	5/30 (17%)	6/43 (14%)
C	16/30 (53%)	20/43 (47%)

表2

IFN+リバビリン併用群はA判定の著効は9/30、30%、IFN単独治療群では17/43、40%と有意差はないもののIFN単独治療群に高い傾向にあった。

B判定の有効群についても両群間で有意の差は認めなかった。

II. ウイルス量別、ウイルス型別にみたIFN+リバビリン併用群の治療効果 (表3)

CR rate of IFN+ribavirin for the treatment of patients with chronic hepatitis C

(KIU/ml)	SG1	SG2
800-	2/10 (20%)	1/1 (100%)
300-800>	2/11 (18%)	2/3 (67%)
>100-300>	2/5 (40%)	-
Total	6/26(23%)	3/4(75%)

表3

ウイルス型別に著効率 (CR : A判定) をみるとSG1で6/26、23%に対してSG2では3/4、75%と高率に著効がえられた。投与開始時のウイルス量別効果をみるとSG2では300KIU/ml以上でも高い著効率が得られているがSG1においては1

00-300>KIU/mlでも40%、300KIU/ml以上では約20%である。

III. ウイルス量別、ウイルス型別にみたIFN単独群の治療効果 (表4)

CR rate of IFN for the treatment of patients with chronic hepatitis C

KIU/ml	SG1	SG2
800-	0/10 (0)	1/3 (33%)
300-800>	0/11 (0)	4/6 (67%)
>100-300>	0/1 (0)	5/5 (100%)
-100	4/4 (100%)	3/3 (100%)
Total	4/26(15%)	13/17(76%)

表4

著効率はIFN単独群のうちSG1で2/6、15%に対してSG2では13/17、76%と有意にSG2に著効率が高かった。ウイルス量別にみるとSG1、2とも

100KIU/ml以下では全例著効を示した。100KIU/mlを超えるとSG1では著効はなく、SG2では>100~300>、300~800>、800~とウイルス量が増えるに従いそれぞれ100%、67%、33%と低下した。

IV. 1999年~2000年導入のC型慢性肝炎に対するIFN単独群との比較 (表5)

CR rate of IFN+ribavirin or IFN alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C (1b over 100KIU)

(KIU/ml)	IFN+ribavirin	IFN alone	
		2001-	1999-2000
800-	2/10 (20%)	0/10 (0)	0/3 (0)
300-800>	2/11 (18%)	0/11 (0)	3/36 (8%)
>100-300>	2/5 (40%)	0/1 (0)	3/24 (13%)
Total	6/26(23%)	0/22(0%)	6/63(9%)

表5

さらに、IFN単独治療とリバビリン併用療法の治療効果について多数例と比較するため1999~2000年に導入したIFN単独

治療例のうち100KIU/mlを超える症例について検討した。結果は2001年導入のIFN単独群とほぼ変わりなく>100~300KIU/ml>で著効率13%、300~800KIU/ml>で8%、800KIU/ml~は0%であった。全体でみても9%にすぎない。

#### D. 考案

C型慢性肝炎に対するIFN治療はIFN単独治療(投与期間6ヵ月)では30-40%の著効が得られるが、その効果は開始時のウイルス量により、またウイルス型により規定されることが明らかにされている。特に1b(SG1)でウイルス量100KIU/ml以上では8%前後と極めて低い。本研究でも2001年導入例22例で0%、さらに多数の1999~2000年導入の63例でも9%と極めて低率であった。これに対してIFNとリバビリン併用療法が2001年1月に導入された。リバビリンはIFNとの併用により免疫学的にC型肝炎ウイルスを宿主より排除する。その結果に述べた1b(SG1)でウイルス量100KIU/ml以上のいわゆる1b high titer群にも効果が期待されることが明らかになった。今回の検討においてもIFN単独の0~9%に対してリバビリン併用は23%と有意に著効率を上昇させた。

#### E. 結論

IFNとリバビリン併用療法はIFN単独療法で難治性の1b high titer群に対して有意に高い著効率が得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表 (いずれも2002年)

- ①原田英治、村居晴洋、福井秀雄、村田 進  
ウイルス性肝炎の予後、医学のあゆみ、27-31、  
メディカルレビュー社
- ②原田英治、福井秀雄、村居晴洋、時田 元、

上司裕史、矢倉道泰、C型慢性肝炎の自然経過からみた予後、C型慢性肝炎の治療最前線—最近の治験と治療、1-6、メディカルレビュー社

③M. Yagura, H. Fukui, S. Murai, H. Tokita, H. Kamitsukasa, H. Harada, H. Sumida, Intraspousal transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage—No relation to HCV RNA titers, Am J of Gastroenterology, 2925-2927, ACG

④H. Tokita, S. Murai, H. Kamitsukasa, M. Yagura, H. Harada, M. Takahashi, H. Okamoto, TTV virus of certain genotypes may reduce the platelet count in patients who achieve a sustained virologic response to interferon treatment for chronic hepatitis C, Hepatology Research, 105-114, JSH

⑤H. Tokita, S. Murai, H. Kamitsukasa, M. Yagura, H. Harada, M. Takahashi, H. Okamoto, High TTV virus load as an independent factor associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease, J of Medical Virology, 501-509

⑥H. Mizuno, K. Suzuki, Y. Takikawa, Y. Suzuki, H. Tokita, Y. Akahane, K. Itoh, Y. Gotanda, M. Takahashi, T. Nishizawa, H. Okamoto, Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan, J of Clinical Microbiology, 3209-3218, ASM

⑥原田英治

主要病態・主要疾患の論文集:肝硬変  
SELECTED ARTICLES 2003、195-210  
MEDIC MEDIA

⑦原田英治、村田 進、福井秀雄

肝生検のコツ

肝疾患診療のコツと落とし穴、中山書店

⑧原田英治、村田 進、福井秀雄

肝機能検査(生化学検査)からみた肝硬変の診

断、肝疾患診療のコツと落とし穴、中山書店  
⑨福井秀雄、村田 進、時田 元、上司裕史、  
矢倉道泰、原田英治、ラミブジン投与中急性  
増悪をきたしインターフェロン併用療法が有  
効であったB型肝炎の1例、医学と薬学  
649-652、自然科学社

⑩福井秀雄、村田 進、時田 元、上司裕史、  
矢倉道泰、原田英治、  
当院で経験した急性肝炎6症例と後の検査で  
原因の判明した急性E型肝炎の1症例の検討、  
医学と薬学、921-925、自然科学社

## 2. 学会発表 (いずれも2002年)

①田中晃久、村田 進、福井秀雄、時田 元、  
上司裕史、矢倉道泰、原田英治、  
結核性リンパ節炎により閉塞性黄疸をきた  
した1例、  
第271回日本消化器病学会関東地方会

②福井秀雄、村田 進、時田 元、上司裕史、  
矢倉道泰、原田英治、  
TAE後のbilomaにフィブリン接着剤が奏功  
した1例、第269回日本消化器病学会関東地方  
会

③矢倉道泰、福井秀雄、時田 元、上司裕史、  
矢倉道泰、原田英治、  
結婚42年後に初感染したHCV夫婦間感染の  
検討、DDW-Japan 2002(第6回日本肝臓学会大  
会)

④矢倉道泰、上司裕史、原田英治、  
肝炎ウイルス以外の成因による急性肝不全の病  
態と治療-Ischemic hepatitis の臨床的検  
討-急性ウイルス性肝炎との比較、DDW-J  
apan 2002(第44回日本消化器病学会大会)ワ  
ークショップ

⑤矢倉道泰、村田 進、福井秀雄、田中晃久、

時田 元、上司裕史、原田英治、  
C型慢性肝炎に対するbezafibrateの有効  
性の検討  
第34回日本肝臓学会東部会

⑥時田 元、村田 進、福井秀雄、田中晃久、  
時田 元、上司裕史、原田英治、  
本邦固有株による急性E型肝炎の1例、第3  
4回日本肝臓学会東部会

⑦福井秀雄、村田 進、田中晃久、時田 元、  
上司裕史、矢倉道泰、原田英治、  
C型肝炎ウイルス関連肝細胞癌治療後の再  
発危険因子の検討、第34回日本肝臓学会東部  
会

⑧村田 進、福井秀雄、田中晃久、時田 元、  
上司裕史、矢倉道泰、原田英治、  
自己免疫性肝炎の経過中重症化し死亡した  
1例  
第34回日本肝臓学会東部会

⑨M. Yagura, H. Fukui, H. Tokita, H. Kamitsuka  
sa, H. Harada、  
Intraspousal transmission of hepatitis  
C virus after 42 years of marriage  
第26回国際内科学会

⑩時田 元、村田 進、福井秀雄、上司裕史、  
矢倉道泰、原田英治、岡本宏明、  
TTV DNA titer別にみたC型慢性肝疾患の  
病態の検討-特に肝細胞癌の合併について-、  
第38回日本肝臓学会総会

⑪矢倉道泰、福井秀雄、村居晴洋、時田 元、  
上司裕史、原田英治、  
C型慢性肝炎に対するIFN治療後10年経過  
例の検討  
第38回日本肝臓学会総会