

Table 1. Frequency of Side Effects in Patients Receiving IFN-Ribavirin Combination Therapy (1)

Side Effect	Frequency
Fever (higher than 38°C)	20 (57%)
Headache	25 (71%)
Myalgia/arthralgia	18 (51%)
Appetite loss	23 (66%)
Nausea/vomiting	17 (49%)
Irritation	23 (57%)
Insomnia	25 (71%)
Chest Pain/palpitation	14 (40%)
Shortness of breath	28 (80%)
Cough	20 (57%)
Lower extremities edema	10 (29%)
Alopecia	30 (86%)
Skin itching	30 (86%)
Skin eruption	21 (60%)
Others	20 (57%)

主に治療開始後 20 週まで見られる副作用である。患者の思いを詳しく聞き取り、医師に情報提供し 28 例中 13 例に睡眠導入剤の投与を行なった。その結果 12 例で不眠が軽減した。

### (3) 発疹

併用療法が開始されてから頻度の高くなった<sup>19)</sup>副作用である。7 週目から出現しはじめ、35 例中 22 例の患者に見られた。かゆみに対するケアとして 16 例に抗ヒスタミン剤軟膏・副腎皮質ステロイド軟膏の投与が行われ、20 例でかゆみが改善した。

### (4) 脱毛

6 週目から始まっており、ひどい場合には地肌が見える場合もあり、特に女性患者にとっては大きな悩みである。治療が終われば生えてくることを説明して安心してもらうように努めた。また、治療中の対策として、パーマや毛染めを控えること、髪型を変えることを提案した。脱毛の著しい患者に対しては希望時かつらを着けるなどして対応した。

### (5) 食欲低下

食欲低下に対しては、摂取可能な食品を用いた食事指導を行った。

Table 2. Frequency of Side Effects in Patients Receiving IFN-ribavirin Combination Therapy (2)

Side effect	Frequency
Easy fatigability	18 (51%)
Eye symptoms	4 (11%)
Stomatitis	12 (34%)
Taste abnormality	8 (23%)
Impaired concentration	4 (11%)
Dizziness	8 (23%)
Nocturia	2 (6%)
Cold Extremities	1 (3%)
Nasal bleeding	1 (3%)
Impotence	1 (3%)

### (6) 抑鬱状態

抑うつ状態が見られたケースでは、医師への情報提供後、3 例が精神科受診となり、薬剤の投与が行われた。患者の苦痛を十分に聴くことにより、治療を最後まで継続することが可能であった。

### (7) インポテンツ

35 例中 1 例に見られた。患者の話を十分聴き、医師に情報を提供した。薬剤の副作用と考えられ、医師と患者の相談の結果、治療を最後まで継続した。インポテンツは治療終了時まで持続していた。

### (8) その他

週 3 回の注射により、注射部位である腕の痛み、だるさを訴えた患者もいた。外来という慌ただしい環境では、看護師も安易に腕に注射をしてしまいがちであるし、患者も看護師の手を煩わせたくないと思われ、腕を出してしまう。この患者には、問診後臀部でも可能なこと、遠慮しないように話し、これ以降は両腕と両臀部を順番に注射部位とした。また、注射後のマッサージを長めにすることでコミュニケーションの時間を確保することで訴えが軽減した。

## 考 察

IFN 療法には種々の副作用を伴うことが知られており、患者が IFN 療法を受けるかどうかを決める際に迷う原因となる<sup>8,9)</sup>。IFN 療法を行わなかった場合、C 型肝炎患者からは年率 5-7% の割合で発癌する。また、肝硬変を伴わない C 型肝炎慢性肝炎

Table 3. Frequency of Serial Change of Side Effects in Patients Receiving IFN-Ribavirin Combination Therapy

Time	-4 w	-8 w	-12 w	-16 w	-20 w	-24 w
Headache	17%	34%	51%	31%	20%	40%
Fever	11%	29%	29%	0%	11%	3%
Arthralgia	20%	31%	40%	26%	20%	54%
Appetite loss	11%	17%	20%	14%	9%	29%
Nausea/vomiting	14%	26%	23%	14%	14%	14%
Shortness of breath	28%	40%	51%	31%	20%	34%
Cough	6%	11%	20%	9%	9%	11%
Alopecia	3%	20%	29%	57%	46%	63%
Skin itching	6%	34%	57%	49%	34%	57%
Skin eruption	6%	25%	49%	31%	23%	37%
Irritation	14%	31%	34%	26%	26%	29%
Insomnia	9%	6%	31%	26%	14%	6%

Differences between periods were analyzed by chi-square test.

Table 4. Frequency of Patients with Damaged Daily Life

Time	-4 w	-8 w	-12 w	-16 w	-20 w	-24 w
Frequency	5(25%)	6(28%)	8(35%)	7(30%)	8(40%)	6(29%)

Differences between periods were analyzed by chi-square test.

患者からも発痛が起こる<sup>16)</sup>。従って IFN 療法の必要性は高いが、副作用に対する恐怖から本来治療の対象となっている患者が治療を受けずにいるのが実情である。また、副作用のため治療が完遂できない患者も多い。特に併用療法における副作用は IFN 単独療法に比較して強く、薬剤の減量・中止が行われる症例が多いとされている。さらに併用療法中は患者の日常生活・仕事の質が低下することが予想される。海外からはインターフェロン療法に伴う日常生活・仕事の質の低下が報告されている<sup>11-14)</sup>が、国内からの報告は、我々の検討し得た限り認められない。治療中の日常生活・仕事の質が保たれることが治療の継続、さらには治癒につながることは既に報告があり<sup>17)</sup>、こうした観点からの検討は重要なことと考えられる。

聖マリアンナ医科大学病院消化器・肝臓内科では、IFN 療法導入の際には、まず外来で医師によ

る薬の副作用を含めた説明が行われ、インフォームド・コンセントが得られた後入院となる。IFN 治療導入後約 2 週間の入院期間中は、プライマリー看護師による体温表のチェック、副作用の観察とケア、薬剤師による服薬指導が行なわれ退院となる。外来においては、週 3 回の注射、2-4 週間毎の診察が行われる。2 週間毎に診察が行われると仮定すると、看護師が患者と接する頻度は医師が患者と接する頻度の約 6 倍である。従って副作用や日常生活・仕事の質の低下に早期に気付くためには、医師に加え、看護師の役割が大きい。

しかしながら外来患者は、診察や検査が終わると自宅へ帰ってしまうため、患者自身が抱えている不安や問題が、医療者側からは見えにくい場合、患者自身がうまく表現できない場合があると考えられる。こうした問題の解決を目標としたのが今回の問診票の作成である。

初回問診票の導入のきっかけは、IFN 単独療法中の患者が副作用に耐えながら治療を継続するためには、看護師との対話が大切であるという患者の言葉であった。副作用を的確に把握し、患者に適切なケアを行う目的で問診票の導入を行った。質問項目も 11 項目と少なく、患者の日常生活に関する質問も含まれていないなどの問題点があったが、この問診票の作成により患者が抱えている不安や問題を引き出し、副作用の早期発見につながったと思われる。

リバビリンとの併用療法に関しては開発治験の時から副作用が IFN 単独療法に比較して高頻度で程度も強いことが報告されていた<sup>8)</sup>。このため問診票 1 で得られた経験をもとに質問内容を細分化して追加し、新たな問診票を作成した。また、治療を続けていくことができても副作用のため日常生活に支障をきたす事例があることがわかっていた。このため、日常生活に関する項目を付け加えた。その結果患者の 3 分の 1 が日常生活に支障をきたしていることが判明した。

問診票を導入したことの効用として、医師ばかりでなく看護師が直接患者と副作用について話す機会を持つことで患者の悩みを受け止め、支持することが可能になったことがあげられる。例えば抑鬱症状を訴えた 60 代の女性患者は、「集中力がなくなり仕事か思うようにできなくなった。外見的にはどこも悪くないので、体はだるいと訴えても家族からは理解してもらえない。治療をやめたい」と訴えた。十分に話を聞き、患者の辛さを受け止め、医師から家族へ病状を説明する機会を設定した。外来受診のたびに時間をかけ辛い思いを聞くことで最後まで治療が続けることが可能であった。また、インポテンツを訴えた男性患者は、副作用についての面談を重ねるなかで、自信をなくしてしまったその想いを語り出した。性に関する悩みは人間の基本的尊厳にかかわる重要なことにもかかわらず、医師には言い出しにくい悩みである。この患者に対しては通院毎に話を聞くと共に医師に情報提供することで治療を継続することが可能になった。

リバビリンとの併用療法の問題点は、副作用による治療の中止であり、日本における臨床試験の際も、181 例中 14 例(7.7%)が治療を中止されている(16)。今回検討した 35 例からは 1 例の脱落例も出ていない。今回の検討は少数例での検討ではあるが、

消化器肝臓内科外来のスタッフの皆様へ。

( ) 様が退院されましたのでご連絡いたします。

入院日： 月 日

退院日： 月 日

次回外来日： 月 日

外来担当医師： Dr

以上よろしくお断いします。

\*\*\*病棟 (内線○○○)

Figure 3. A communication form connecting hospital ward and outpatient clinic.

患者の副作用に十分時間をかけて対処することで、治療を続けていく意欲を持ち続けてもらうこと、さらに治療から脱落する患者の数を減らすことが可能であることを示唆している。

リバビリンとの併用療法に関しては、予定量の 8 割以上の薬剤が投与されれば、薬剤を減量しても治療率は低下しないことが判明している<sup>18)</sup>。副作用のある症例に関しては精神的サポートのみでは対応できないこともあると思われ、薬剤の減量に関しても医師・薬剤師と話し合った上で検討する必要もある。

本検討は IFN 治療導入後の患者が外来通院を開始してからのものである。IFN 療法は、導入当初にインフルエンザ症状を中心とした様々な副作用が出現するため、外来通院後だけではなく、入院中の副作用を含めた検討が必要である。そこで病棟看護師の協力で退院時連絡票を作成して頂き、2003 年 7 月から使用している (Figure 3)。将来的には問診票を自己管理日誌という形で患者が携帯し、副作用の把握とコントロールを自ら行ない主体的に治療に取り組んでいくことを目標としている。また、本検討では患者全員から毎回問診票が回収できたわけではないため、副作用の頻度に関してはばらつきがある。今後は診察の度に問診票を確実に回収し、検討を加える必要がある。

2003 年 12 月から PEG-IFN  $\alpha$ -2a 単独療法<sup>19)</sup>が保険適応となり、週 1 回の注射であること、副作用の程度が軽いことから患者の苦痛はわずいぶん軽減された。また今後導入が予定されているベグ IFN とリバビリンの併用療法はさらにその効果が期待され、

C型慢性肝炎のIFN療法はめざましく進歩している。こうした治療を患者が安全かつ安心して継続できるように、看護師と医師が協力していく必要がある。今回作成した問診票はそのために有用であり、今後、今回の問診で新たに判明したふらつき、失神などの項目も加え、患者のケアにあたりたいと思う。

### 文 献

- 1) 片山恵子, 田中純子, 小宮裕, 熊谷純子, 吉澤浩司. 肝炎ウイルス感染の疫学. 臨床医 2004; 30: 1579-1584
- 2) Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C—a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000; 7: 268-275.
- 3) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M, for the IHIT Study Group. 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; 1999; 131: 174-181
- 4) Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, Maeda M, MD, Shirai Y, Fukuzaki T, Kaji I, Ishikawa H, Matsuda Y, Nishikawa M, Seki K, Matsuzawa Y. Relation of Interferon Therapy and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998; 129: 94-99
- 5) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, Yamada G, Shiratori Y, Omata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-491
- 6) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92
- 7) Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-98
- 8) 飯野四郎: インターフェロン(IFN)副作用とその対策. 肝胆膵 1990; 21: 899-904
- 9) 飯野四郎: C型肝炎の治療: 看護技術 2001; 47: 27-32
- 10) 萬谷智之, 佐々木高伸, 明智龍男, 他. インターフェロン療法中にみられる精神障害における自己記入式質問票の有用性 予測とスクリーニング. 精神医学 1998; 40: 717-721
- 11) Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM. Effect of Interferon-a Treatment of Chronic Hepatitis C on Health-Related Quality of Life. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2482-2486
- 12) Ahern M, Imperial J, Lam S. Impact of a designated hepatology nurse on the clinical course and quality of life of patients treated with rebetron therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Nurs*. 2004; 27: 149-55
- 13) Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL, and the international hepatitis interventional therapy group.
- 14) Health-Related Quality of Life in Chronic Hepatitis C: Impact of Disease and Treatment Response. *Hepatology* 1999; 30: 550-555.
- 15) Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, Hu S, Klaskala W. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 157-165
- 16) 飯野四郎, 松嶋喬, 熊田博光, 清澤研道, 各務伸一, 溝上雅史, 林紀夫, 佐田通夫, 溝口秀

- 昭, 楠正. Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン  $\alpha$ -2b と SCH 18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン  $\alpha$ -2b 単独投与との比較—二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討—臨床医薬 2002; 18: 565-591
- 17) Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C—a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000; 7: 268-75.
- 18) Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of Health-Related Quality of Life to Treatment Adherence and Sustained Response in Chronic Hepatitis C Patients. *Hepatology* 2002; 35: 704-708.
- 19) Mchutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK, for the international hepatitis interventional therapy group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-1069
- 20) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672

**Abstract****A Study on the Side Effects of Interferon Treatment Using a Questionnaire for Patients with Chronic Hepatitis C****Noriko Motodate<sup>1</sup>, Mariko Akutsu<sup>1</sup>, Seiko Suzuki<sup>1</sup>, Kimie Yoshikawa<sup>1</sup>, Yasuko Jinta<sup>1</sup>, Hiroshi Yotsuyanagi<sup>2</sup>, Michihiro Suzuki<sup>2</sup>, and Fumio Itoh<sup>2</sup>**

An interview form was introduced for study of side effects, daily life, and work of patients with chronic hepatitis C who received interferon (IFN) treatment. The first interview form, introduced in June 2001, was revised in December 2001. After that, side effects, daily life and work of the patients treated by IFN-ribavirin combination therapy were analyzed. All the patients had some side effects. Common side effects were skin itching followed by alopecia and edema. The frequency of each side effect is higher than that on phase-III clinical trial, showing that the interview form can pick up side effects more accurately. Daily life and work were damaged in one-third of the patients. However, no patient stopped treatment due to side effects. Our experience shows the usefulness of interview form for intensive care and safe treatment.

**Key words**

Chronic hepatitis C, Interferon, Ribavirin, Questionnaire

---

1 Department of Nursing

2 Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna University.

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

小池和彦

- 1) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 39:563-569, 2004.
- 2) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126:840-848, 2004.
- 3) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? *Gastroenterology* 127:1280-1281, 2004.
- 4) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: HCV induces insulin resistance. *Intervirology* 2005 in press.
- 5) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C Virus Core Protein Exerts an Inhibitory Effect on Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-1 Gene Expression. *J Hepatol* 2005 in press.
- 6) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005 in press.
- 7) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005 in press.
- 8) Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S. Persisting humoral anti-smallpox immunity among current Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 in press.
- 9) 小池和彦. B型肝炎 内科外来診療実践ガイド MP 21:150-160, 2004.
- 10) 小池和彦. 性感染症診断・治療ガイドライン B型肝炎 日本性感染症学会雑誌 15:52-54, 2004.
- 11) 三好秀征、小池和彦. C型肝炎ウイルス感染と酸化ストレスについて 肝臓 45:285-294, 2004.
- 12) 小池和彦. HIV・HCV重複感染時の診療ガイドラインについて. 日本病院薬剤師会雑誌 40:941-944, 2004.
- 13) 小池和彦、三好秀征. C型肝炎ウイルスと他のウイルスの重複感染症感



- 染とその病態的意義. 臨床とウイルス 32:163-169,2004.
- 14) 小池和彦. HCV コア蛋白トランスジェニックマウスによる肝発癌機構の解明. ウイルス性肝炎(上) 日本臨床 62:131-134,2004.
  - 15) 森屋恭爾、小池和彦. C型肝炎感染はどのようにして高率に慢性化するのか(ウイルス因子と宿主因子). ウイルス性肝炎(上) 日本臨床 62:405-407,2004.
  - 16) 小池和彦. A型肝炎. 感染症 竹田美文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、p98-99.
  - 17) 小池和彦. E型肝炎. 感染症 竹田美文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、p100-102.
  - 18) 小池和彦. 急性ウイルス肝炎(A型とE型を除く). 感染症 竹田美文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、p198-201.
  - 19) 森屋恭爾、小池和彦. 肝炎ウイルス感染の予防. Medicina 41:1687-1689,2004.
  - 20) 小池和彦. C型慢性肝炎. ドクターサロン 48:817-820,2004.
  - 21) 宮村達男、河岡義裕、小池和彦. 感染症新時代. 現代医療 36:2154-2173,2004.
  - 22) 塚田訓久、小池和彦. HIV・HCV重複感染症の現状. 現代医療 36:2294-2298,2004.

#### 高松 純樹

- 1) Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I, Goto H, Kumada T, Takamatsu J. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. J Med Virol 73(2):195-199, 2004

#### 菅原寧彦

- 1) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Mizuta K, Kawarasaki H. Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia Hepatogastroenterology. 2004 Jan-Feb;51(55):192-4.
- 2) Ohkubo T, Sugawara Y, Imamura H, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Early recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. Hepatogastroenterology. 2004

- Jan-Feb;51(55):237-8.
- 3) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):243-4.
  - 4) Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Central pontine myelinolysis after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):247-8.
  - 5) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Spleen volume and platelet number changes after living donor liver transplantation in adults. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):262-3.
  - 6) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):129-33.
  - 7) Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):65-70.
  - 8) Guo L, Fujino M, Kimura H, Funeshima N, Kitazawa Y, Harihara Y, Tezuka K, Makuuchi M, Suzuki S, Li XK. AdCTLA-4Ig combined with donor splenocytes, bone marrow cells and anti-ICOS antibody treatment induce tolerance in a rat heart transplantation model. *Transpl Int*. 2004 Jan;17(1):15-21.
  - 9) Torzilli G, Belghiti J, Makuuchi M. Differences and similarities in the approach to hepatocellular carcinoma between Eastern and Western institutions. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S1-2.
  - 10) Inoue K, Takayama T, Higaki T, Watanabe Y, Makuuchi M. Clinical significance of early hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S16-9.
  - 11) Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Leoni P, Gendarini A, Palmisano A, Montorsi M, Makuuchi M. Indication and contraindication for hepatic resection for liver tumors without fine-needle biopsy: validation and extension of an Eastern approach in a Western community hospital. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S30-3.
  - 12) Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P,

- Montorsi M, Makuuchi M. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S34-8.
- 13) Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S46-52.
- 14) Taniai N, Tajiri T, Akimaru K, Yoshida H, Mamada Y, Kawano Y, Mizuguchi Y, Makuuchi M. Middle hepatic vein reconstruction of graft for a patient with intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatogastroenterology.* 2004 Mar-Apr;51(56):589-91.
- 15) Makuuchi M, Miller CM, Olthoff K, Schwartz M. Adult-adult living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2004 Mar-Apr;8(3):303-12.
- 16) Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl.* 2004 Apr;10(4):541-7.
- 17) Guo L, Haga S, Enosawa S, Naruse K, Harihara Y, Sugawara Y, Irani K, Makuuchi M, Ozaki M. Improved hepatic regeneration with reduced injury by redox factor-1 in a rat small-sized liver transplant model. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):879-87.
- 18) Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl.* 2004 Jun;10(6):715-20.
- 19) Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M. Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal tacrolimus immunosuppression in rat liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 Jun;10(6):743-7
- 20) Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Takayama T, Makuuchi M. Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. *Liver Transpl.* 2004 Jun;10(6):771-8.
- 21) Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for end-stage hepatitis C. *Transplant Proc.* 2004 Jun;36(5):1481-2.
- 22) Minematsu T, Sugiyama E, Kusama M, Hori S, Yamada Y, Ohtani H,

- Sawada Y, Sato H, Takayama T, Sugawara Y, Makuuchi M, Iga T. Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004 Jun;36(5):1506-11.
- 23) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M. Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004 Jun 15;77(11):1768-70.
- 24) Shindoh J, Naruse K, Sakai Y, Makuuchi M. Efficacy of immunoadsorbent devices for maintaining hepatic function in ex vivo direct xenogenic hemoperfusion. *Int J Artif Organs.* 2004 Apr;27(4):294-302.
- 25) Dulundu E, Sugawara Y, Sano K, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004 Aug 27;78(4):574-9.
- 26) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M, Mizuta K. Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging.* 2004 Sep-Oct;29(5):603-5.
- 27) Sugawara Y, Makuuchi M. Right lateral sector graft as a feasible option for partial liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 Sep;10(9):1156-7.
- 28) Kokudo N, Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Reconstruction of isolated caudate portal vein in left liver graft. *Liver Transpl.* 2004 Sep;10(9):1163-5.
- 29) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sharing the middle hepatic vein between donor and recipient: left liver graft procurement preserving a large segment VIII branch in donor. *Liver Transpl.* 2004 Sep;10(9):1208-12.
- 30) Jiang J, Kojima N, Guo L, Naruse K, Makuuchi M, Miyajima A, Yan W, Sakai Y. Efficacy of engineered liver tissue based on poly-L-lactic acid scaffolds and fetal mouse liver cells cultured with oncostatin M, nicotinamide, and dimethyl sulfoxide. *Tissue Eng.* 2004 Sep-Oct;10(9-10):1577-86.
- 31) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Sano K, Aoki T, Miki K,

- Hashimoto T, Sugawara Y, Makuuchi M. Bilioenteric reconstruction for small bile ducts without mucosa-to-mucosa alignment: long-term results. *Arch Surg.* 2004 Oct;139(10):1050-4.
- 32) Hashimoto T, Kokudo N, Aoki T, Natori T, Arita J, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Reconstruction of middle hepatic vein using a rotating left hepatic vein flap. *J Am Coll Surg.* 2004 Oct;199(4):656-60.
- 33) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004 Nov 15;78(9):1308-11.
- 34) Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, Akamatsu N, Motomura N, Takamoto S, Makuuchi M. Alternatives to the double vena cava method in partial liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 Dec 22;11(1):101-103
- 35) Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M. Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation. *Yonsei Med J.* 2004 Dec 31;45(6):1076-88.

#### 四柳 宏

- 1) Fukuda Y, Yotsuyanagi H, Ooka S, Sekine T, Koike J, Takano T, Suzuki M, Itoh F, Nishioka K, Kato T. Identification of a new autoantibody in patients with chronic hepatitis. *Hum Immunol.* 65:1530-1538,2004
- 2) Yotsuyanagi H, Hashidume K, Suzuki M, Maeyama S, Takayama T, Uchikoshi T. Role of hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.*8(Suppl):181S-185S,2004
- 3) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, Kohgo Y, Saito H, Niitsu Y, Kato J, Iino S, Yotsuyanagi H, Kobayashi Y, Kawamura K, Kakumu S, Kaito M, Ikoma J, Wakusawa S, Okanoue T, Sumida Y, Kimura F, Kajiwara E, Sata M, Ogata K. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol.* 39:570-4,2004

- 4) Katakura Y, Yotsuyanagi H. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. (in press)
- 5) 折田真優, 四柳宏, 高橋秀明, 長瀬良彦, 鈴木由佳, 片倉芳樹, 奥瀬紀晃, 小林裕太郎, 高橋泰人, 林毅, 鈴木通博, 遠藤徹, 伊東文生, 前山史朗, 打越敏之 インターフェロン投与直後より急激な血小板減少をきたした C 型慢性肝炎の 1 例. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 32:171-179,2004.
- 6) 四柳宏. 【B 型肝炎 update 2004】 B 型肝炎の病態 update-HBs 抗原陰性の血液中に存在する HBV の意義-臨床消化器内科 19:1481-1486,2004
- 7) 四柳宏, 鈴木由佳, 石井俊哉, 奥瀬千晃. 【HBV 遺伝子型と臨床像】 B 型肝炎と HBV Genotype *BIO Clinical*19:690-694,2004

#### 森屋恭爾

- 1) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 39:563-569, 2004.
- 2) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126:840-848, 2004.
- 3) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? *Gastroenterology* 127:1280-1281, 2004.

#### 西田恭治

- 1) Yamanaka K, Hagiwara T, Shu A, Sasaki A, Nishida Y, Fukutake K. Safety and efficacy concomitant treatment with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin for hemophilia patients with HIV/HCV infection in Japan. *Haemophilia* 10(suppl):48, 2004
- 2) Otaki M, Yamanaka K, Hagiwara T, Sasaki A, Nagaizumi K, Nishida Y, Oishi T, Fukutake K. Combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in hemophilia patients with co-infection of HIV and HCV. *Haemophilia* 10(suppl):49, 2004
- 3) 西田恭治. HIV 感染症と血友病 -回顧と展望- 医療の視点から. 日

本エイズ学会誌 6(4):303, 2004

- 4) 鈴木祐見子、西田恭治、天野景裕、鈴木隆史、山元泰之、福武勝幸. HIV 感染血友病患者への治療介入不成功例. 日本エイズ学会誌 6(4):401, 2004

菊池 嘉

- 1) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, Kuwahara T, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Homozygous CYP2B6 \*6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jul 9;319(4):1322-1326.
- 2) Ueda A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Hasuo K, Kimura S, Oka S. Bilateral lesions in the basal ganglia of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct 1;37(7):943, 978-979.
- 3) 菊池 嘉、岡 慎一 C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー インターフェロン治療の今後 先端医学社 pp143-149

茶山一彰

- 1) Ohishi W, Shirakawa H, Kawakami Y, Kimura S, Kamiyasu M, Tazuma S, Nakanishi T, Chayama K. Identification of Rare Polymerase Variants of hepatitis B Virus Using a Two-Stage PCR With Peptide Nucleic Acid Clamping. *Journal of Medical Virology.* 2004; 7: 558-565.
- 2) Chiemi Noguchi, Hiromi Ishino, Masataka Tsuge, Yoshifumi Fujimoto, Michio Imamura, Shoichi Takahashi, Kazuaki Chayama. G to A hypermutation of hepatitis B virus. *Hepatology.* 2005 in press.
- 3) 大石和佳、茶山一彰 Lamivudine 耐性ウイルスとその治療 内科2004; 93: 491-494. 大石和佳、茶山一彰 非B型、非C型肝炎 Annual Review 消化器2004; 282-286
- 4) 大石和佳、茶山一彰 HCV-RNA 定性的測定法 (Detection of hepatitis C virus RNA) 日本臨床増刊. 肝炎ウイルス(上) -基礎・臨床研究の進歩-2004; 6: 214-218
- 大石和佳、茶山一彰 B型慢性肝炎に対するラミブジン療法—その問題点と

対策一 最新医学2004; 59: 1919-1923

5) 大石和佳、森 奈美、柘植雅貴、高木慎太郎、丁 守哲、平賀伸彦、児玉英章、平松 憲、脇 浩司、白川寛夫、相方 浩、今村道雄、高石英樹、高橋祥一、神安雅哉、茶山一彰 アーキテクトによるHBc抗体価測定の臨床的有用性に関する検討 肝臓2004; 45: 555-556

6) 柘植雅貴, 茶山一彰 HBc抗体 (IgM-HBc抗体, IgA-HBc抗体を含む) 日本臨床増刊. 肝炎ウイルス(下) 2004

光井富貴子, 茶山一彰 慢性肝炎のインターフェロン再治療 肝胆膵2004; 49: 1005-1011

7) 今村道雄, 茶山一彰 病気のおはなし, C型肝炎 検査と技術2004; 31: 1266-1269

8) 今村道雄, 茶山一彰 C型肝炎ウイルス遺伝子からみたインターフェロン治療 治療学2004; 38: 47-50

9) 今村道雄, 茶山一彰 B型肝炎のインターフェロン療法 診断と治療2004; 92: 1872-1876

10) 今村道雄, 茶山一彰 慢性肝炎 Pharmavision 2004; 814

髭 修平

1) Kato H, Sugauchi F, Ozasa A, Kato T, Tanaka Y, Sakugawa H, Sata M, Hino K, Onji M, Okanoue T, Tanaka E, Kawata S, Suzuki K, Hige S, Ohno T, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan. *Hepatology Research* 30: 199-203, 2004.

2) Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Asaka M, Yoshida S. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 154-159, 2005.

3) Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, Hige S, Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogenic hematopoietic stem cell transplantation patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 79: 2005 in press.

4) 髭 修平. C型慢性肝炎の肝組織内 RNA 量の測定—プラス鎖 RNA、マ



イナス鎖 RNA 別一. 日本臨床 62 増刊 7: 417-421, 2004.

- 5) 髭 修平、永坂 敦. C 型肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法. ウイルス感染症セミナー 6: 15-19, 2004.
- 6) 髭 修平. ラミブジン投与中止後に肝炎の再燃を起し、ラミブジン再投与により改善した症例. B 型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル—. 40-42, 医薬ジャーナル社、2004
- 7) 髭 修平. ラミブジン投与により肝機能の改善がみられた肝硬変症例 (YMDD 未出現). B 型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル—. 76-79, 医薬ジャーナル社、2004

正木尚彦

- 1) 橋本直明、桜林 真、平野正憲、滝川 一、佐藤芳之、池田有成、正木尚彦、林茂樹. C 型慢性肝炎における遺伝子発現—cDNA マイクロアレイを用いて— 肝臓 45(2):129, 2004.

加藤道夫

- 1) Kato M, Yuki N, Kaneko A, Yamamoto K, Masuzawa M, Hayashi N: Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. Hepatol Res. 28: 73-78, 2004
- 2) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsuji M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Hruna Y, Mita E, Suzuki K, Harashi N: The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. Hepatol Res. 29: 142-147, 2004
- 3) Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, Kato M: Circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy. J Gastroenterol. 39:1189-1195, 2004
- 4) 加藤道夫, 伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 分島一, 里見絵理子, 道田知樹, 林紀夫: HBV マーカーと発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類—適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—. 肝臓. 45: 581-588, 2004

- 5) 西田真佐夫, 嶋田志美, 斉藤誠, 加藤道夫, 長谷川健次, 国立神戸病院薬剤科, 国立舞鶴病院薬剤科, 国立病院大阪医療センター薬剤科, 同消化器科: C型慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討. 医療薬学.30: 53-58,2004
- 6) 加藤道夫: くり返し Two-step Interferon Rebound Therapy が奏功した難治性 C型慢性肝炎の 1例. 治療学.38: 73-75.2004
- 7) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 山本佳司, 林紀夫: ウイルス性肝炎(上) —基礎・臨床研究の進歩— I .C型肝炎ウイルス(HCV) C型慢性肝炎の治療 Two-step interferon rebound therapy とその適応. 日本臨床.62:497-501,2004
- 8) 伊与田賢也, 加藤道夫: ウイルス性肝炎(上) —基礎・臨床研究の進歩— I .C型肝炎ウイルス(HCV) C型慢性肝炎の治療 C型慢性肝炎に対する IFN 再治療の成績とその適応. 日本臨床.62:502-505,2004
- 9) 結城暢一, 加藤道夫: ウイルス性肝炎(下) —基礎・臨床研究の進歩— HBV replication のマーカーとしてのウイルス関連蛋白 HBV-related proteins as a marker of viral replication. 日本臨床.33-35,2004
- 10) 加藤道夫: ラミブジン長期投与中に YMDD 変異ウイルスが出現したが、追加治療なしで安定している症例. B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル.24-26,2004

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

## V. 研究成果の刊行物・別刷

## Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma

HIDEYUKI MIYOSHI<sup>1</sup>, HAJIME FUJIE<sup>1</sup>, KYOJI MORIYA<sup>1</sup>, YOSHIZUMI SHINTANI<sup>1</sup>, TAKEYA TSUTSUMI<sup>1</sup>, MASATOSHI MAKUUCHI<sup>2</sup>, SATOSHI KIMURA<sup>1</sup>, and KAZUHIKO KOIKE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Editorial on page 598

**Background.** Silencing of the suppressor of cytokine signaling (*SOCS-1*) by aberrant methylation at the CpG island in the coding region gene has been reported in hepatocellular carcinoma (HCC). However, principally, it is methylation in the 5'-noncoding region but not that in the coding region which determines the regulation of gene expression. **Methods.** Methylation-specific PCR was performed for the analysis of methylation status both in the 5'-noncoding region and the CpG island of *SOCS-1* from 22 HCC tissue samples with adjacent non-HCC tissue samples and from two cell lines. **Results.** Using primers in the CpG island, 9 of 22 HCC samples exhibited aberrant methylation of *SOCS-1*, while only 1 of 22 adjacent non-HCC samples did so. The unmethylation pattern was detected in 1 of 22 HCC and in 5 of 22 non-HCC samples. Thus, aberrant methylation of *SOCS-1* was significantly associated with HCC ( $P = 0.0076$  by Fisher's exact test). Using primers in the 5'-noncoding region, aberrant methylation was observed in 12 of 22 HCC and in 2 non-HCC samples. The unmethylated pattern was observed in 5 of 22 HCC and in 10 of 22 non-HCC samples ( $P = 0.0042$ ). There was no significant correlation between the methylation status of *SOCS-1* and clinicopathological findings, such as the presence or absence of cirrhosis or the histological grade of HCC. **Conclusions.** Aberrant methylation of the *SOCS-1* had a significant correlation with HCC. The rate of aberrant methylation was similar in the 5'-noncoding region and in the CpG island. Aberrant methylation of *SOCS-1* may be associated with hepatocarcinogenesis, although further studies are necessary.

**Key words:** *SOCS-1*, hepatocellular carcinoma, methylation

### Introduction

The majority of cases of hepatocellular carcinoma (HCC) are associated with hepatitis B or C viral infection.<sup>1,2</sup> Despite the absence of an appropriate in vitro replication system or a practical infectious animal model system, the mechanism underlying hepatocarcinogenesis in human hepatitis viral infection is on a stable path to elucidation, albeit slowly. Both the direct and indirect effects of hepatitis viruses on HCC development have been shown.<sup>3-6</sup> Accumulation of gene aberrations, such as inactivation of tumor suppressor genes or activation of oncogenes, which may be induced through inflammation-mediated continuous death of hepatocytes followed by regeneration, is considered to be one of the mechanisms underlying hepatocarcinogenesis.<sup>3,4</sup> On the other hand, viral gene products are suggested to contribute to HCC development by their direct effects on hepatocytes.<sup>5-8</sup> Such direct effects have been demonstrated by the use of model systems including mice.<sup>5-7</sup>

In contrast, gene alterations that play pivotal roles in hepatocarcinogenesis in the majority of HCC tissues have not been identified yet. To date, the genes for the APC-axin-GSK-3 $\beta$  complex may be only one of such candidate genes.<sup>9,10</sup> Such gene alterations include not only mutations in the genes per se but also epigenetic changes, which lead to either suppression or augmentation of gene expression. A change in the methylation state of the gene is one of the epigenetic changes that are associated with carcinogenesis. A possible role of methylation of genes in HCC development has been reported<sup>11</sup> for a tumor suppressor gene, *p16<sup>INK4</sup>*; *p16<sup>INK4</sup>* expression was downregulated by methylation of the