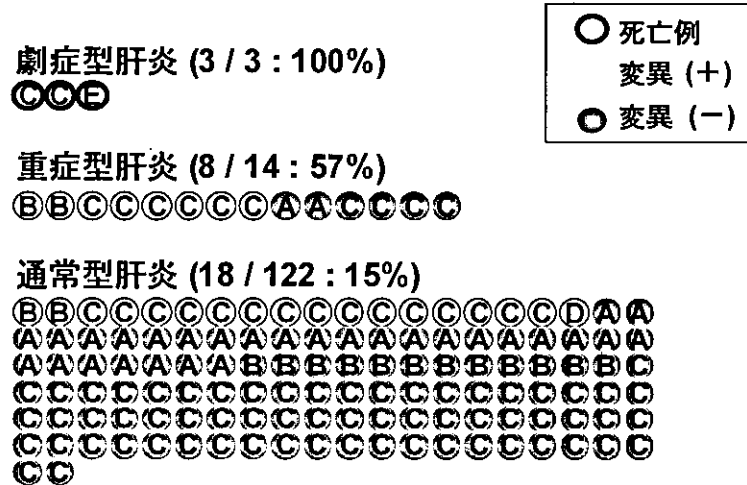


図3. B型急性肝炎 HBV遺伝子変異と劇症, 重症化との関係
2000-2004 (n=139)



輸血後急性肝炎の発生状況に関しては、1989年を境にして、すべての種類の輸血後急性肝炎の発生数は激減しており、2004年も発生数はゼロであった。現在の日赤の血液スクリーニングシステムがうまく機能していることが、本研究班での過去の輸血後急性肝炎発生数の動向からよく理解できる。

E型肝炎の発生数は、751例のnonABC型急性肝炎の中では、26例(3.5%)と低い頻度であった。E型肝炎は、以前はわが国には存在しない輸入感染症として認知されていたが、1980年頃から5%前後の低頻度ながら発生していたことが今回明らかになった。

genotypeA : B型急性肝炎の発生は、2000年以後増加している傾向が見られ、また関東地域の男性に多い特徴を有している。genotypeAは本来わが国には存在しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と思われる。さらに、欧米では成人のB型急性肝炎症例の10%は初感染から慢性化することが示唆されており、その理由として、genotypeA : HBVのウイルス学的特徴である可能性が論じられている。今後とも継続して、欧米型B型肝炎

(genotypeA)の発生状況を把握、その動向を見極めることは公衆衛生学的にも重要である。

1990年代には、わが国のB型急性肝炎の重症度とPreCore Core Promoter遺伝子変異との関連を報告した論文は多くみられるが、2000年以後の最近のB型急性肝炎症例での遺伝子変異と肝炎重症度の検討、さらにはHBV genotypeとの関連まで検討した報告は極めて少ない。今回、2000年以後のB型急性肝炎の症例でPreCore Core Promoter遺伝子変異と肝炎の重症度との関連について検討したところ、劇症型3例中3例(100%)、重症型14例中8例(57%)、通常型122例中18例(15%)に変異が見られ、重症型と通常型の間には、遺伝子変異の有無で $P < 0.001$ と有意な頻度の差が認められた。また一方で、genotypeAではPreCore, Core Promoter遺伝子変異はないことが報告されているが、今回の検討でも同様の結果であった。少なくともgenotypeC : B型急性肝炎症例では、遺伝子変異と肝炎の重症度との関連は明らかであり、遺伝子変異の有無を発症早期に診断することで肝炎重症度を予測することが可能であることが示唆された。

E. 結論

本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、1995年以後は多少の変動があるものの、A型約30%、B型約30%、C型約10%、nonABC型約30%の割合で推移し、最近10年間では発生頻度に関しては大きな変化を認めていない。2004年の特徴としてB型急性肝炎の発生数が多い点があげられる。欧米型B型(genotypeA)肝炎の発生頻度が確実に増加しており、B型急性肝炎の今後の動向には注目すべきである。また、genotypeC:B型急性肝炎症例では、重症例においてPreCore Core Promoter遺伝子変異が高率に認められた。E型肝炎の発生頻度はnonABC型急性肝炎の3.5%と低い頻度であった。E型肝炎は、以前はわが国には存在しない輸入感染症として認知されていたが、1980年頃から低頻度ながら発生していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 八橋 弘. 日本における急性肝炎とE型肝炎の疫学. 化学療法の領域 19 (3): 49-55, 2003
- 2) Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, Inoue O, Mawatari F, Ishibashi H. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. J Hepatol. 2004 May;40(5):869-70.
- 3) Yatsushashi H. Epidemiological and clinical features of hepatitis E in Japan. J Gastroenterol. 2004 Jul;39 (7):702-3.
- 4) 八橋 弘, 矢野公士, 玉田陽子. 日本におけるE型肝炎. 現代医療 36 (11): 131-136, 2004
- 5) Z M Lin, H. Yatsushashi, M. Daikoku, R. Hamada, R. Nakao, M. Fukuda, M.Koga, M. Yano. Hepatitis B virus of genotype C persistence after recovery from acute hepatitis B virus infection in Japan. Hepatology Research 25 (3):244-253, 2003
- 6) HTT Tran, H.Ushijima, VX Quang, N Phuong, TC Li, S.Hayashi, TX Lien,

T.Sata, K.Abe. Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam. Hepatol Res 26:275-280, 2003

- 7) M.Hijikata, S.Hayashi, TT Ngoc, LD Ha, H.Ohara, YK Shimizu, N.Keicho, H.Yoshikura. Genotyping of Hepatitis E Virus from Vietnam. Intervirology 45(2):101-104, 2002
- 8) X Ding, TC Li, S.Hayashi, N.Masaki, TTH Tran, M.Hirano, M.Yamaguchi, M.Usui, N.Takeda, K.Abe. Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan. Hepatology Research 27(3):169-173, 2003
- 9) H.Tokita, H.Harada, Y.Gotanda, M. Takahashi, T.Nishizawa, H.Okamoto. Molecular and serological characterization of sporadic acute hepatitis E in a Japanese patient infected with a genotype III hepatitis E virus in 1993. J of General Virology 84:421-427, 2003

2. 学会発表

- 1) 矢野公士, 玉田陽子, 八橋 弘. 本邦におけるE型急性肝炎の実態. 第8回日本肝臓学会大会/第46回日本消化器病学会大会. (福岡2004.10.21-23.)
- 2) 矢野公士, 玉田陽子, 八橋 弘, 大黒 学, 石橋大海, 井上長三, 馬渡文弘. イノシシ肉摂食によるE型肝炎集団発生. 第40回日本肝臓学会総会. (浦安2004.6.3-4.)
- 3) 玉田陽子, 八橋 弘, 矢野公士, 福田実可, 大黒 学, 矢野右人, 石橋大海, 李天成, 宮村達男, 武田直和. E型肝炎診断の問題点: HEV抗体の感度と特異性に関する検討. 第40回日本肝臓学会総会. (浦安 2004.6.3-4.)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)

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

平成14年～16年度

総合研究報告書
(2/2)

論 文 集

主任研究者

八 橋 弘

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
八橋 弘	C型慢性肝炎 IFN 単独治療および Ribavirin 併用療法の治療成績	犬山シンポジウム記録刊行会	B型・C型肝炎の病態と治療	アークメディア	東京	2003	160-166
H.Yatsuhashi	IFN Receptor and IFN Signals	M. Omata, K. Okita	Therapy for Viral Hepatitis and Prevention of Hepatocellular Carcinoma	Springer-Verlag	Tokyo	2004	176-185

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H. Hamada, H. Yatsuhashi, K. Yano, K. Arisawa, K. Nakao, M. Yano	Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan.	Journal of Hepatology	39 (3)	457-458	2003
S. Miyazoe, K. Hamasaki, K. Nakata, Y. Kajiya, K. Kitajima, K. Nakao, M. Daikoku, H. Yatsuhashi, M. Koga, M. Yano and K. Eguchi	Influence of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms on Disease Progression in Patients Chronically Infected With Hepatitis B Virus	Am J Gastroenterol	97 (8)	2086-2092	2002
H. Yatsuhashi and M. Yano	Genetic Diversity and Pathophysiology of Hepatitis B virus	Molecular Biology and Immunology in Hepatology		33-40	2002
Z M Lin, H. Yatsuhashi, M. Daikoku, R. Hamada, R. Nakao, M. Fukuda, M. Koga, M. Yano	Hepatitis B virus of genotype C persistence after recovery from acute hepatitis B virus infection in Japan	Hepatology Research	25 (3)	244-253	2003
H. Hamada, H. Yatsuhashi, K. Yano, M. Daikoku, K. Arisawa, O. Inoue, M. Koga, K. Nakata, K. Eguchi, M. Yano	Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C	Cancer	95 (2)	331-339	2002
S. Nagaoka, H. Yatsuhashi, H. Hamada, K. Yano, T. Matsumoto, M. Daikoku, K. Arisawa, H. Ishibashi, M. Koga, M. Sata, M. Yano	The Des-γ-Carboxy prothrombin Index Is a New Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma	Cancer	98 (12)	2671-2677	2003
H. Watanabe, K. Nagayama, N. Enomoto, R. Chinzei, T. Yamashiro, N. Izumi, H. Yatsuhashi, T. Nakano, B. H. Robertson, H. Nakasone, H. Sakugawa and M. Watanabe	Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIB variant is correlated with progressive liver disease	J Gen Virol	84	3275-3289	2003

HTT Tran, H. Ushijima, VX Quang, N Phuong, TC Li, S. Hayashi, TX Lien, T. Sata, K. Abe	Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam	Hepatology Res	26	275-280	2003
M. Hijikata, S. Hayashi, TT Ngoc, LD Ha, H. Ohara, YK Shimizu, N. Keicho, H. Yoshikura	Genotyping of Hepatitis E Virus from Vietnam	Intervirology	45 (2)	101-104	2002
K. Miyake, T. Tango, Y. Ota, K. Mitamura, M. Yoshiba, M. Kako, S. Hayashi, Y. Ikeda, N. Hayashida, S. Iwabuchi, Y. Sato, T. Tomi, N. Funaki, N. Hashimoto, T. Umeda, J. Miyazaki, K. Tanaka, Y. Endo, H. Suzuki	Efficacy of Stronger Neomiphagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis	J Gastroenterol Hepatol	17	1198-1204	2002
P Jutavijittum, Y jiviriyawat, W jiviriyawat, A Yousukh, S Hayashi and K Toriyama	Present Epidemiological Pattern of Antibody to Hepatitis a Virus Among Chiang Mai Children, Northern Thailand	Southeast Asian J Trop Med Public Health	33 (2)	268-271	2002
P Jutavijittum, Y jiviriyawat, A Yousukh, W Kunachiwa, S Hayashi and K Toriyama	Short Communication Seroprevalence of hepatitis D virus infection among HBsAg carriers in northern Thailand	JPn.J.Trop Med.Hyg	30 (3)	319-320	2002
Y. Iwaki, N. Aiba, HTT Tran, X Ding, S Hayashi, Y. Arakawa, T. Sata, K. Abe	Simian TT virus (s-TTV) infection in patients with liver disease	Hepatology Research	25 (2)	135-142	2003
HTT Tran, H. Ushijima, TT Ngoc, LD Ha, S Hayashi, T. Sata and K. Abe	Recombination of Genotypes B and C in Hepatitis B Virus Isolated from a Vietnamese Patient with Fulminant Hepatiits	JPn.J.Infect.Dis	56	35-37	2003
X Ding, TC Li, S Hayashi, N. Masaki, TTH Tran, M. Hirano, M. Yamaguchi, M. Usui N. Takeda, K. Abe	Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan	Hepatology Research	27 (3)	169-173	2003
N. Masaki, S. Fukushima and S. Hayashi	Lower Th-1/Th-2 Ratio Before Interferon Therapy May Favor Long-Term Virological Responses in Patients with Chronic Hepatitis C	Digestive Disease and Science	47 (10)	2163-2169	2003
N. Yuki, T. Nagaoka, M. Yamashiro, K. Mochizuki, A. Kaneko, K. Yamamoto, M. Omura, K. Hikiji and M. Kato	Long-Term Histologic and Virologic Outcomes of Acute Self-Limited Hepatitis B	Hepatology	37 (5)	1172-1179	2003
Y. Sugiyasu, N. Yuki, T. Nagaoka, M. Yamashiro, K. Kawahara, K. Iyoda, Y. Kakiuchi, A. Kaneko, K. Yamamoto, K. Hikiji and M. Kato	Histological Improvement of Chronic Liver Disease After Spontaneous Serum Hepatitis C Virus Clearance	Journal of Medical Virology	69	41-49	2003
竹崎英一, 村上信三, 津田敏孝, 水野重樹, 山口敏紀, 小林賢惣, 福原達磨	慢性C型肝炎ウイルス感染患者に対するインターフェロン治療の血清KL-6値に及ぼす影響	広島医学	56 (2)	129-133	2003

M. Yagura, H. Fukui, S. Murai, H. Tokita, H. Kamitsukasa, <u>H. Harada</u> and H. Sumida	Intraspousal transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage: No relation to HCV RNA titers	Am J of Gastroenterology	97 (11)	2925-2927	2002
H. Tokita, <u>H. Harada</u> , Y. Gotanda, M. Takahashi, T. Nishizawa and H. Okamoto	Molecular and serological characterization of sporadic acute hepatitis E in a Japanese patient infected with a genotype III hepatitis E virus in 1993	J General Virology	of 84	421-427	2003
H. Tokita, H. Fukui, A. Tanaka, H. Kamitsukasa, M. Yagura, <u>H. Harada</u> , A. Hebisawa, A. Kurashima, H. Okamoto	Circulating KL-6 level at baseline is a predictive indicator for the occurrence of interstitial pneumonia during interferon treatment for chronic hepatitis C	Hepatology Research	26	91-97	2003
H. Tokita, S. Murai, H. Kamitsukasa, M. Yagura, <u>H. Harada</u> , M. Takahashi, H. Okamoto	TT virus of certain genotype may reduce the platelet count in patients who achieve a sustained virologic response to interferon treatment for chronic hepatitis C	Hepatology Research	23	105-114	2002
H. Tokita, S. Murai, H. Kamitsukasa, M. Yagura, <u>H. Harada</u> , M. Takahashi, H. Okamoto	High TT Virus Load as an Independent Factor Associated With the Occurrence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease	Journal of Medical Virology	of 67	501-509	2002
K. Tokushige, N. Tsuchiya, K. Hasegawa, E. Hashimoto, K. Yamauchi, <u>T. Komatsu</u> , N. Hayashi	Influence of TNF Gene Polymorphism and HLA-DRB1 Haplotype in Japanese Patients With Chronic Liver Disease Caused by HCV	Am J of Gastroenterology	98 (1)	160-166	2003
T. Kato, M. Miyamoto, A. Furusaka, T. Date, K. Yasui, J. Kato, S. Matsushima, <u>T. Komatsu</u> , T. Wakita	Processing of Hepatitis C Virus Core Protein Is Regulated by Its C-Terminal Sequence	Journal of Medical Virology	of 69	357-366	2003
足立浩司, 代田博幸, 柿木嘉平太, 稲垣 豊, 森本日出雄, 小西奎子	ラミブジン短期投与中止後の急性憎悪に対してIFN・ラミブジン併用療法が奏功したB型慢性肝炎の1例	肝臓	43 (7)	322-326	2002
K. Ohata, T. Ichikawa, <u>K. Nakao</u> , M. Shigeno, D. Nishimura, H. Ishikawa, K. Hamasaki, K. Eguchi	Interferon alpha inhibits the nuclear factor kappa B activation triggered by X gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells	FEBS Letters	553 (3)	304-308	2003
M. Shigeno, <u>K. Nakao</u> , T. Ichikawa, K. Suzuki, A. Kawakami, S. Abiru, S. Miyazoe, Y. Nakagawa, H. Ishikawa, K. Hamasaki, K. Nakata, N. Ishii, K. Eguchi	Interferon- α sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-induced apoptosis through DR5 upregulation and NF-kappa B inactivation	Oncogene	22 (11)	1653-1662	2003
Y. Nagayama, <u>K. Nakao</u> , H. Mizuguchi, H. T. Hayakawa, M. Niwa	Enhanced antitumor effect of combined replicative adenovirus and nonreplicative adenovirus expressing interleukin-12 in an immunocompetent mouse model	Gene Therapy	10 (16)	1400-1403	2003

K. Hamasaki, K. Nakao, K. Matsumoto, T. Ichikawa, H. Ishikawa, K. Eguchi	Short interfering RNA-directed inhibition of hepatitis B virus replication	FEBS Letters	543 (1-3)	51-54	2003
Y. Tamada, K. Nakao, Y. Nagayama, K. Nakata, T. Ichikawa, Y. Kawamata, H. Ishikawa, K. Hamasaki, K. Eguchi, N. Ishii	p48 Overexpression enhances interferon-mediated expression and activity of double-stranded RNA-dependent protein kinase in human hepatoma cells	Journal of Hepatology	37 (4)	493-499	2002
K. Ohkubo, Y. Kato, T. Ichikawa, Y. Kajiya, Y. Takeda, S. Higashi, K. Hamasaki, K. Nakao, K. Nakata, K. Eguchi	Viral Load Is a Significant Prognostic Factor for Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma	Cancer	94 (10)	2663-2668	2002
T. Ichikawa, K. Nakao, K. Nakata, M. Yamashita, K. Hamasaki, M. Shigeno, S. Abiru, H. Ishikawa, N. Ishii, K. Eguchi	Involvement of IL-18 and IL-10 in IFN- α -mediated antiviral gene induction in human hepatoma cells	Biochemical and Biophysical Research Communications	294 (2)	414-422	2002
H. Ishikawa, K. Nakao, K. Matsumoto, T. Ichikawa, H. Ishikawa, K. Nakata, K. Eguchi	Antiangiogenic Gene Therapy for Hepatocellular Carcinoma Using Angiostatin Gene	Hepatology	37 (3)	696-704	2003
K. Ohata, K. Hamasaki, K. Toriyama, K. Matsumoto, A. Saeki, Kenji Yanagi, S. Abiru, Y. Nakagawa, M. Shigeno, S. Miyazoe, T. Ichikawa, H. Ishikawa, K. Nakao, K. Eguchi	Hepatic Steatosis Is a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection	Cancer	97 (12)	3036-3043	2003
K. Nakao, K. Hamasaki, N. Wakihama, M. Maeda, N. Ohtsubo, Tomiko Sagiike, T. Ichikawa, T. Ichikawa, K. Eguchi, N. Ishii	Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus	Vaccine	21	3789-3794	2003
Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, Inoue O, Mawatari F, Ishibashi H	Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E	J Hepatol	40 (5)	869-870	2004
Yatsuhashi H	Epidemiological and clinical features of hepatitis E in Japan	J Gastroenterol	39 (7)	702-703	2004
Daiba A, Inaba N, Ando S, Kajiyama N, Yatsuhashi H, Terasaki H, Ito A, Ogasawara M, Abe A, Yoshioka J, Hayashida K, Kaneko S, Kohara M, Ito S	A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model	Biochem Biophys Res Commun	315 (4)	1088-1096	2004
Ohata K, Yano K, Yatsuhashi H, Daikoku M, Koga M, Eguchi K, Yano M	Natural interferon α treatment and interferon α receptor 2 levels in acute hepatitis C	Dig Dis Sci	49 (2)	289-294	2004
八橋 弘	わが国のC型肝炎の現状 日本の肝癌は、なぜ多いのか	日本消化器病学会雑誌	101 (6)	578-584	2004
八橋 弘	B型肝炎ウイルス (HBV) B型肝炎ウイルスのゲノム疫学	日本臨牀ウイルス性肝炎(下) -基礎・臨床研究の進歩	62 (増8)	186-189	2004

八橋 弘	特集/B型肝炎診療の進歩 IFN治療の適応と問題点	肝胆膵	49 (4)	471-477	2004
八橋 弘, 矢野公士, 玉田陽子	日本におけるE型肝炎	現代医療	36 (11)	131-136	2004
六波羅明紀, 松本晶博, 武藤英知, 沖山 洋, 田中直樹, 丸山敦史, 山浦高裕, 折井幸司, 一條哲也, 吉澤 要, 小林正和, 袖山 健, 田中榮司, 清澤研道	B型慢性肝炎に対するラミブジン治療のウイルス学的効果予測式の作成	肝臓	44 (4)	182-183	2003
Hayashi S	Practice of interferon therapy – Chronic hepatitis C (Therapy with consensus interferon) –	Jap Med Assoc J	47(2)	69-72	2004
Huy TTT, Ushijima H, Quang VX, Ngoc TT, Hayashi S, Sata T, Abe K	Characteristics of core promoter and precore stop codon mutants of hepatitis B virus in Vietnam	J Med Virol	74	228-236	2004
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
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	Hepato Res	28	73-78	2004
Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsujii 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, Hayashi N	The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan	Hepato Res	29	142-147	2004
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 (11)	581-588	2004
西田真佐夫, 島田志美, 斎藤誠, 加藤道夫, 長谷川健次	C型慢性肝炎に対するインターフェロン α -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 (1)	53-58	2004
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 (9)	73-75	2004
加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 山本佳司, 林 紀夫	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	日本臨床ウイルス性肝炎(上) –基礎・臨床研究の進歩–	62 (増7)	497-501	2004
伊与田賢也, 加藤道夫	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	日本臨床ウイルス性肝炎(上) –基礎・臨床研究の進歩–	62 (増7)	502-505	2004

結城暢一, 加藤道夫	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	日本臨床ウイルス性肝炎(下) - 基礎・臨床研究の進歩 -		33-35	2004
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
原田英治, 矢倉道泰, 上司裕史, 時田 元, 田中晃久, 福井秀雄, 多賀谷健, 亀井宏治	B型肝炎ウイルスマーカーの意味とその選択法, これを用いた臨床診断	診断と治療	92 (10)	1849-1856	2004
矢倉道泰, 原田英治	急性肝炎の最近の動向と対処法	治療	86 (9)	2479-2486	2004
矢倉道泰, 田中晃久, 時田 元, 上司裕史, 原田英治	結婚50年後に感染したHCV夫婦感染の1例	肝臓	46 (1)	19-25	2005
矢倉道泰, 福井秀雄, 時田 元, 上司裕史, 原田英治	C型肝炎に対するIFN治療後10年経過観察例についての検討	肝臓	45 (4)	192-201	2004
竹崎英一, 津田敏孝, 水野重樹, 三好栄司, 福原達磨, 横山聡恵, 岡本泰治	慢性HBV感染患者のHBVプレコア/コアプロモーター変異の検討	広島医学	57 (5)	461-464	2004
Matsumoto K, Ishikawa H, Nishimura D, Hamasaki K, Nakao K, Eguchi K	Antiangiogenic property of pigment epithelium-derived factor in hepatocellular carcinoma	Hepatology	40 (1)	252-259	2004
Fujikawa K, Ohata K, Honda T, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Hamasaki K, Nakao K, Toriyama K, Eguchi K	Nonalcoholic steato-hepatitis with improved hepatic fibrosis after weight reduction	Intern Med	43 (4)	289-294	2004
Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K	High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection	J Gastroenterol Hepatol	19 (6)	670-675	2004
Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, Nishimura D, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K	Bone marrow engraftment in a rodent model of chemical carcinogenesis but no role in the histogenesis of hepatocellular carcinoma	Gut	53 (6)	884-889	2004
Saeki A, Nakao K, Nagayama Y, Yanagi K, Matsumoto K, Hayashi T, Ishikawa H, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K	Diverse efficacy of vaccination therapy using the α -fetoprotein gene against mouse hepatocellular carcinoma	Int J Mol Med	13 (1)	111-116	2004

6. C型慢性肝炎IFN単独治療および Ribavirin併用療法の治療成績

八橋 弘*

はじめに

1992年にC型慢性肝炎に対するIFN治療が、また2001年12月からIFNにribavirinを併用する治療法が承認された。これらの治療法は臨床試験の審査を得て承認されたが、臨床試験での治療成績は、統計学的有意差を見いだすために設定された対象者数から得られた知見である。また臨床試験での対象者の年齢平均が40～50歳代にあることに比較して、わが国のC型肝炎患者集団は60～70歳代に大きなピークがあり、年々高齢化している。C型肝炎治療に関する臨床試験での患者年齢層と実際の医療現場での患者年齢層には大きな隔りがある。

一方、全国22施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設では、C型慢性肝炎に対する各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにしたうえで、Evidence-based Medicine (EBM) に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化することを目標とする治療共同研究を2000年から開始した(図1)。この研究班では、2000年1月以後、各施設でIFN治療を行った症例をprospectiveに登録し、順次ウイルス学的治療効果判定を行うことで、これらの治療成績の解析を行っている。本研究は現在も進行しており最終治療成績までには至っていないが、本稿では現時点での中間治療成績を紹介する。

*国立病院長崎医療センター

I. IFN単独治療成績

2000年1月1日～2002年12月31日までの3年間に、国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設22の施設において1,194例のC型慢性肝炎症例にIFN治療が導入された(表1)。うち初回治療症例は801例(67.1%)、再治療例は393例(32.9%)であった。2000年の1年間の導入症例数は258例で、2001年は222例、2002年は714例で、2002年は、2000年、2001年と比較して3倍以上の症例においてIFNが導入されていた。2002年の治療導入症例数の増加は、新しい治療法であるribavirin併用療法とコンセンサスIFNが2001年12月以後使用可能になったことを反映していると思われる。またこの時期に再治療例の適応基準も緩和されたことを反映して、再治療例の比率も2002年には約20%から42%へと増加しており2002年には積極的に再治療が行われたと考えられる。

治療効果判定は、治療終了後6カ月目の時点でアンプコアHCV-RNA定性検査でHCV-RNA陰性をSVR: Sustained Viral Response(ウイルス学的著効)とし、それ以外をNon-SVRと判定した。IFN単独治療法の治療成績を明らかにする目的で、2000年1月1日～2001年12月31日までの期間に治療が行われたIFN単独治療(コンセンサスIFNを除く)症例中、HCV-RNA量、HCV genotypeともに判明している428例(効果判定不能、drop out 37例を含む)においてSVR率を算出した。

6. C型慢性肝炎IFN単独治療およびRibavirin併用療法の治療成績 161

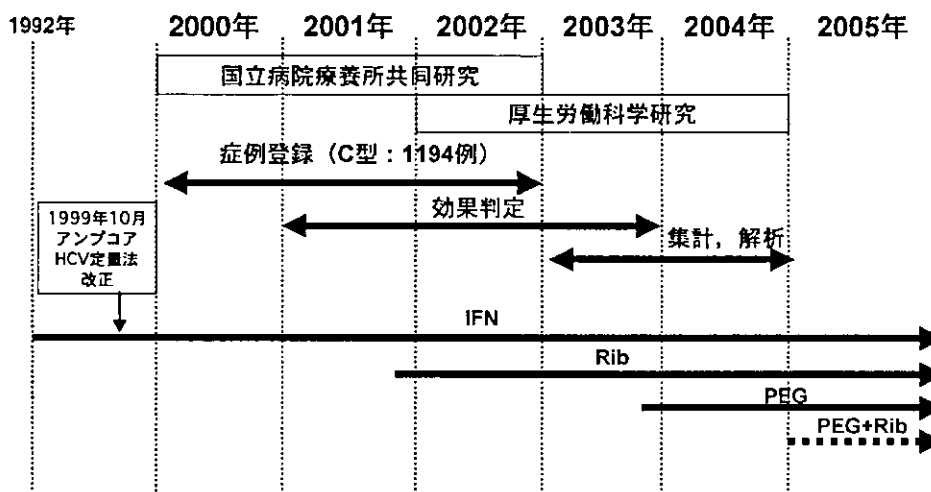


図1 C型肝炎IFN治療，国立病院療養所肝疾患治療共同研究の進行状況と今後の計画

表1 国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療導入症例数

No. 施設名	初回治療例数			再治療例数			合計
	2000	2001	2002	2000	2001	2002	
1 呉	34	35	34	3	3	39	148
2 長崎医療	23	24	58	6	6	38	155
3 国療東京	20	8	10	10	6	27	81
4 大阪	16	20	33	7	5	22	103
5 九州医療	18	18	48	1	1	16	102
6 中信松本	12	8	24	4	6	13	67
7 大分	8	6	28	6	3	29	80
8 横浜	12	6	20	1	3	20	62
9 京都	12	3	11	1	0	6	33
10 国際医療	11	4	27	1	1	18	62
11 西埼玉	7	7	15	2	3	4	38
12 大阪南	6	10	35	3	5	31	90
13 仙台	7	2	9	2	0	5	25
14 相模原	7	4	12	0	0	4	27
15 横浜東	7	5	3	0	0	5	20
16 小倉	3	7	18	0	2	3	33
17 岡山	2	4	3	1	0	3	13
18 名古屋	2	3	7	0	0	4	16
19 西札幌	2	4	2	0	0	1	9
20 金沢	1	0	8	0	0	6	15
21 東京災害	0	0	3	0	0	1	4
22 善通寺	0	0	5	0	0	6	11
合計	210	178	413	48	44	301	1194

		初回治療群 (352例)		難治例	再治療群 (76例)		難治例
ウイルス量 (100KIU, 1Meq)	高い	46% (50/108)	9% (12/128)		41% (7/17)	4% (1/26)	
	低い	70% (50/71)	69% (31/45)		69% (11/16)	41% (7/17)	
		HCV genotype			HCV genotype		
		Non-1b	1b		Non-1b	1b	

図2 C型肝炎に対するIFN単独療法の治療成績

2000年1月1日～2001年12月31日までの期間のIFN単独(コンセンサスIFNを除く)療法例登録症例全体(判定不能, droup outの37例を含む)428例でのSVR率

初回治療群352例中SVRは143例(41%)であった。再治療群76例中SVRは26例(34%)であった。初回治療例352例中, genotype 1bでかつ高ウイルス群(100 KIU/ml, 1 Meq/ml以上)の対象では128例中12例(9%), 1b低ウイルス群では45例中31例(69%), 1b以外での高ウイルス群の対象は, 108例中50例(46%), 1b以外の低ウイルス群では71例中50例(70%)のSVR率であった(図2)。初回治療例の低ウイルス群ではHCV genotypeの違いにかかわらず70%のSVR率を示しており, この対象群では積極的に通常のIFN単独治療を行うべきである。一方高ウイルス群においては, HCV genotypeによって治療効果が異なり, 46%と9%というSVR率の差を示した。他の臨床試験からの報告でも, 1b高ウイルス群に対する通常のIFN単独治療では, SVR率として10%以上を示したものはなく, 1b高ウイルス群はIFN治療抵抗例と考えられた。再治療例の治療成績は, 76例中genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では26例中1例(4%), 1b低ウイルス群では17例中7例(41%), 1b以外での高ウイルス群の対象は, 17例中7例(41%), 1b以外の低ウイルス群では16例中11例(69%)の著効率であった。再治療成績は基本的には初回治療成績とほぼ同等の傾向を示すも, 1b以外の低ウイルス群を除き

全般的には初回治療例よりもSVR率が低い。

以上の結果から, 初回治療例, 再治療例ともHCV genotype 1b高ウイルス群はIFN単独治療では10%以上の著効率を期待することが極めて困難な難治例であると考えられた。一方, 初回治療例においては, HCV genotype 1b高ウイルス群以外の群では46～70%の確率で著効が期待されることから, HCV genotype 1b高ウイルス群以外の群ではIFN単独治療を一度は試みてよい。HCV-RNA量, HCV genotypeにより治療効果が異なること, また治療前にこれらの因子を測定することで治療効果の予測が可能なのは, 肝臓専門家以外の一般医家および多くのHCV感染者に広く認識してもらいべきであろう。

II. 年齢からみたC型肝炎IFN治療の実態

現在までの疫学調査から, わが国のHCV感染者の過半数は60歳以上の高齢者であることが明らかとなっている。高齢者を主体とするわが国のC型肝炎患者に対するIFN治療の適応, 治療効果, 副作用のことを明らかにするうえでは, 特に患者年齢を加味して考える必要がある。2000年1月1日～2002年12月31日までの3年間の期間に, 22の施設でC型肝炎に対しIFN治療が導入された1,194例の年齢分布を示したものが図

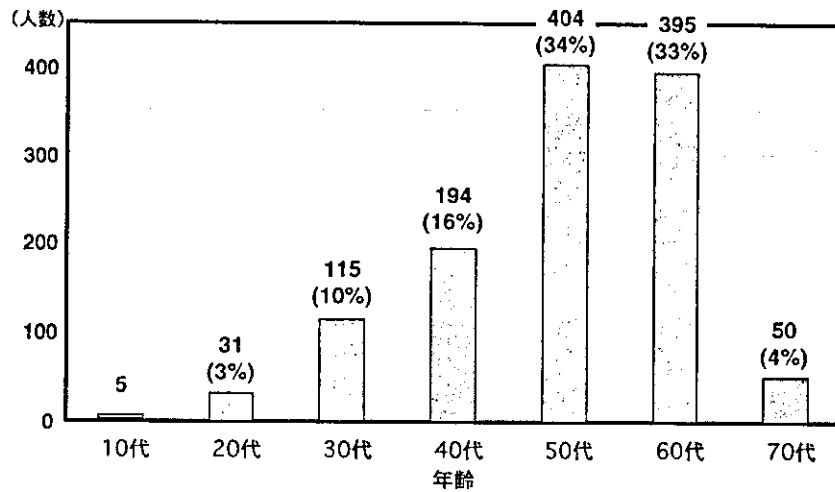


図3 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別C型慢性肝炎IFN治療例数
(2000年1月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数：n=1,194)

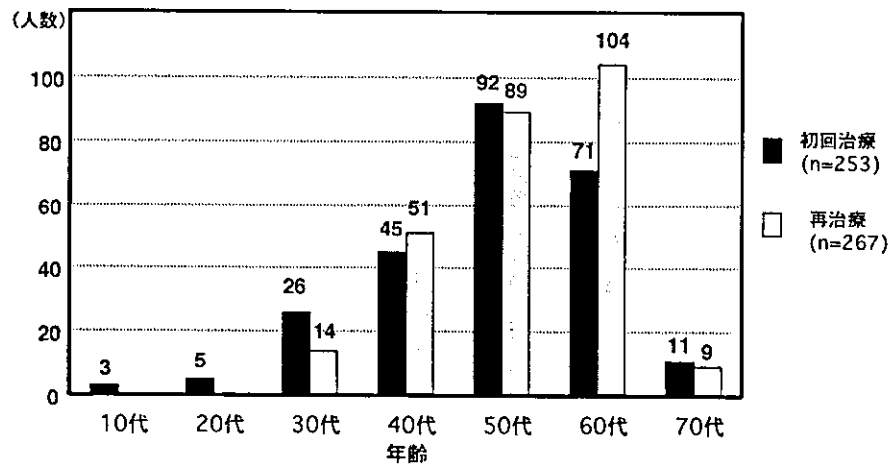


図4 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別ribavirin併用療法症例数
(2001年12月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数：n=520)

3である。10歳代が5例、20歳代が31例(3%)、30歳代が115例(10%)、40歳代が194例(16%)、50歳代が404例(34%)、60歳代が395例(33%)、70歳代が50例(4%)であった。50歳以上は840人(71%)であった。さらに、2001年12月1日～2002年12月31日までの期間に22の国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設22の施設において、α2b IFNとribavirinとの併用療法が導入された520例の年齢分布を示したものが図4である。図3と同様に50歳代と60歳代の多くのC型慢性肝炎患者にribavirin併用療法が行われているが、60歳代に注目すると、この年代では初回治

療例71例、再治療例が104例と、明らかに再治療症例数が優位となっている。これは、わが国でC型慢性肝炎に対するIFN治療が可能となった1992年以後、一度IFN治療が行われるも無効となった当時50歳代の対象者の多くが、この10年間に再治療の時期を待っている間に、60歳以上に達したこと、また、このような対象者に対しても2001年12月以後にはribavirinとの併用療法での再治療が可能となり、適応が拡大されたことを反映して、2002年には多くの患者、特に60歳代の対象者でribavirinとの併用療法での再治療が行われたと想像される。以上の結果から、最近3年

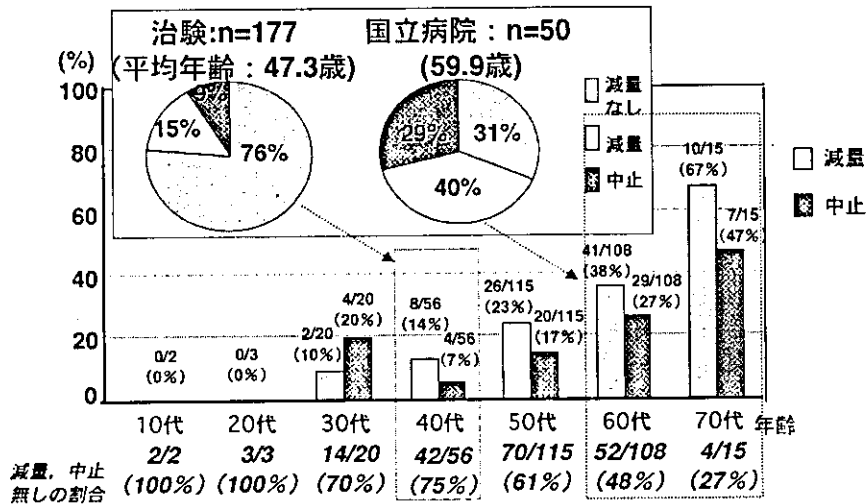


図5 Ribavirin併用療法治療開始6カ月以上経過症例 (n=319) での ribavirin減量および中止症例の割合

間にIFN治療が行われた症例数は50歳以上が約70%を占め、特に2002年には、60歳以上の症例で再治療としてα2b IFNとribavirinとの併用療法治療が広く行われているが明らかとなった。

一方で、実際、治療を行ってみると、多くの施設からribavirinとの併用療法中、高度の貧血のためにribavirinの減量ないし服用を中止せざるを得ない例が予想外に多いことが指摘されている。某国立病院でのribavirin併用療法治療例50例の検討では、減量例が40%、中止例が29%で、減量も中止もない例は31%であった。本邦で行われたribavirin併用療法の臨床治験(1998年12月～2000年10月)では、減量例が15%、中止例が9%で、減量も中止もない例は76%と某国立病院の治療状況と大きく異なっている。某国立病院の治療症例の平均年齢は59.9歳、臨床治験での平均年齢は47.3歳であり、平均年齢が12.6歳異なっていたことから、年齢別に本研究班登録症例の中からribavirinとの併用療法を開始して6カ月以上経過した319例を対象にribavirinを減量ないし服用を中止した症例数および予定どおりに減量せずに経過した症例数を年齢別に検討した(図5)。319例中、予定どおりに治療が終了し、ribavirinを減量中止せずに経過した症例数は319例中187例(58.6%)で、312例(41.4%)は余儀なくrib-

avirinを減量ないし服用を中止せざるを得なかった。年齢別に、予定どおり治療が行えた症例の割合を計算すると、10歳代が2例中2例(100%)、20歳代が3例中3例(100%)、30歳代が20例中14例(70%)、40歳代が56例中42例(75%)、50歳代が115例中70例(61%)、60歳代が108例中52例(48%)、70歳代が15例中4例(27%)と、年齢が高齢になるにつれて、明らかに減量、中止をせざるを得ない例が増加していた。本研究班登録症例の中で40歳代の対象では、予定どおり治療が行えた症例の割合は75%で、臨床治験の75%と同じ頻度である。臨床試験での対象者平均年齢が47歳と若いのに対し、全国22施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設において最近1年間に、この治療が行われた症例は60歳前後が大多数を占めている点は、図3、図4に示したとおりである。臨床試験をえて認可された市販後薬剤の副作用発生状況に関しては、市販直後調査の導入によって重篤な副作用症例は早期に把握されるようになるも、市販直後調査ではその調査システム上、副作用の出現頻度を明らかにすることは極めて困難である。わが国のHCV感染者の過半数は60歳以上の高齢者であることを考慮すると、60歳前後の高齢者での本治療法の実態、副作用の出現頻度、その重症度に関して明らかに

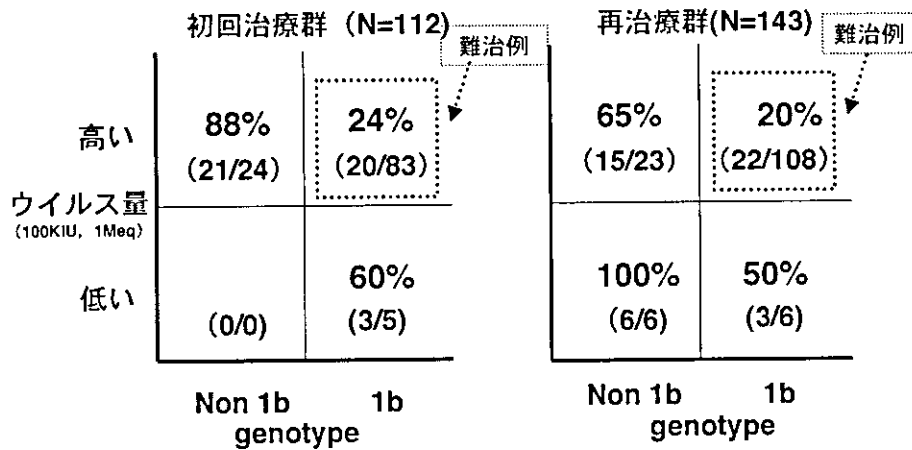


図6 C型慢性肝炎に対するIFN, ribavirin併用療法の治療成績
2001年12月1日～2002年12月31日までの期間のIFN α 2b/ribavirin療法例
効果判定可能な症例(判定不能, drop outを除く)255例でのSVR率

することは極めて重要であり、また60歳以上の症例では、過半数の症例では、本薬剤による貧血、副作用のために、薬剤を減量ないし中止せざるを得ない点を十分考慮して、治療対象、治療法を新たに検討することが今後必要である。

Ⅲ. ribavirin併用療法の治療成績

2000年12月1日～2002年12月31日までの約1年間に、国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設22の施設において、ribavirin併用療法が導入された506例の中から、治療終了後6カ月間以上経過し、効果判定可能な255症例での治療でのSVR率を集計したものが図6である。うち初回治療例は112例、再治療例は143例である。初回治療群112例中SVRは44例(39%)、再治療群143例中SVRは46例(32%)であった。初回治療例112例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群(100 KIU/ml, 1 Meq/ml以上)の対象では83例中20例(24%)、1b低ウイルス群では5例中3例(60%)、1b以外での高ウイルス群の対象は24例中21例(88%)がSVRを示した。一方、1b以外の初回治療低ウイルス群では保険での治療適応がないことから本研究班では1例も併用療法が行われていない。再治療143例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では108例中22例(20%)、1b低ウイルス群では6例中3例(50%)、1b以外での高ウイ

ルス群では23例中15例(65%)、1b以外の低ウイルス群では6例中6例(100%)のSVRであった。ここで特記すべきことは、いわゆる難治例とみなされている1b高ウイルス群に対する通常のIFN単独治療では、SVR率としては高々10%以下であるのに対し、ribavirin併用療法では、少なからずSVR率が20%を超えている点である。この結果は本薬剤の開発時に行われた臨床試験と同等の治療成績であり、実際の医療現場においても、その治療効果に再現性があることが初めて確認できた。以上の結果から、いわゆる難治例とみなされている1b高ウイルス群に対しては、従来のIFN単独治療ではなくribavirin併用療法を第一選択にすべきであると考えられた。

なお本治療成績は、下記の研究班の中間成績である。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)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：主任研究者、八橋 弘(国立病院長崎医療センター)、分担研究者および研究協力者、矢野公士、大黒学、松本武浩、石橋大海、矢野右人(国立病院長崎医療センター)、古賀満明(国立嬉野病院)、袖山 健(国立療養所中信松本病院)、林 茂樹(国立病院東京災害医療センター)、酒井浩徳(国立病院九州医療センター)、加藤道夫(国立病院大阪医療センター)、原田英治(国立療養所東京病院)、竹崎英一(国立病院呉医療センター)、舩岡泰三(国立大阪南病院)、室 豊吉(国立

大分病院), 渡部幸夫(国立相模原病院), 小松達司(国立病院横浜医療センター), 正木尚彦(国立国際医療センター), 大原行雄(国立療養所西札幌病院), 千田信之(国立仙台病院), 五月女直樹(国立横浜東病院), 森本日出雄(国立金沢病院), 佐々木高(国立病院岡山

医療センター), 小田修治(国立善通寺病院), 増本陽秀(国立小倉病院), 島田昌明(国立名古屋病院), 小東克次(国立京都病院), 竿代丈夫(国立西埼玉中央病院).

*

*

*

IFN Receptor and IFN Signals

Hiroshi Yatsunami

Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, WHO Collaborating Center for Reference and Research on Viral Hepatitis, Nagasaki, Japan

Summary. Our experience on the study of IFN receptor and signals associated with the response in the treatment of chronic hepatitis C (CHC) was described. We had developed a quantitative immunohistochemical method to analyse hepatic IFN receptor expression. Our results demonstrated that the expression level of hepatic IFN receptor correlated with the response to IFN therapy in patients with CHC. We also examined mRNA level of IFN signals by molecular techniques. We could confirm that the mRNA levels of IFN receptor are closely correlated with response to IFN. The resistance to IFN therapy might be due to low levels of hepatic IFN receptor.

Key words. Interferon, Chronic hepatitis C, IFN receptor, IFN signals, IFNAR1, IFNAR2, JAB

Introduction

Interferon (IFN) is an effective antiviral agent that results in viral eradication and marked biochemical and histological improvement in patients with chronic hepatitis C (CHC). However, only about half of patients respond to IFN, and relapse is common when treatment is stopped. Several factors associated with a high likelihood of a long-term therapeutic response to IFN, such as age of patients, duration of the disease, viral genotype and HCV-RNA levels. Although the analysis of the IFN system appears to be important to establish the strategy for viral hepatitis treatment for patients with persistent HBV or HCV infection, studies on this system in association with IFN response has been limited. Therefore we studied IFN receptor and signals associated with IFN response in the IFN treatment of chronic hepatitis C.

IFN Receptor

IFN- α and IFN- β are classified as type I IFN whereas the mitogen-induced interferon gamma (IFN- γ) is a type II IFN. Type I IFNs are a family of homologous cytokines, which potently elicit an anti-viral and anti-proliferative state in cells. All human type I IFNs bind to a cell surface receptor consisting of two transmembrane protein, IFNAR1 [1] and IFNAR2 [2], which associate upon binding (Fig. 1).

IFNAR1, responding mainly to IFN- $\alpha\beta$, has been cloned from human cells by Uze et al. in 1990 [1]. However, the response of this receptor to other human IFN- α subtypes and to human IFN- β was very low. IFNAR1 displays low affinity for most human IFN- α isoforms and appears to be primarily a signal transducing subunit.

The ligand binding components of type I receptor was cloned by Novick et al. in 1994 [2]. This component (IFNAR2) responds equally well to IFN- β and to almost all IFN- α subtypes and is regarded as the major receptor to type I IFN. A soluble form of human IFNAR2 was first purified as an IFN- α binding protein from urine (IFNAR2a). Its identification led to the cloning of its own cDNA and those of two membrane-associated forms, human IFNAR2b and human IFNAR2c. Although all three forms bind type I IFN, only the long form (IFNAR2c) participates in signal transduction [3]. The functions of human IFNAR2a (extracellular soluble form) and human IFNAR2b, which possesses only a short intracellular domain, remain unclear. IFNAR2b is usually expressed at lower levels than IFNAR2c and may exert a dominant negative effect on IFN- α signaling [4].

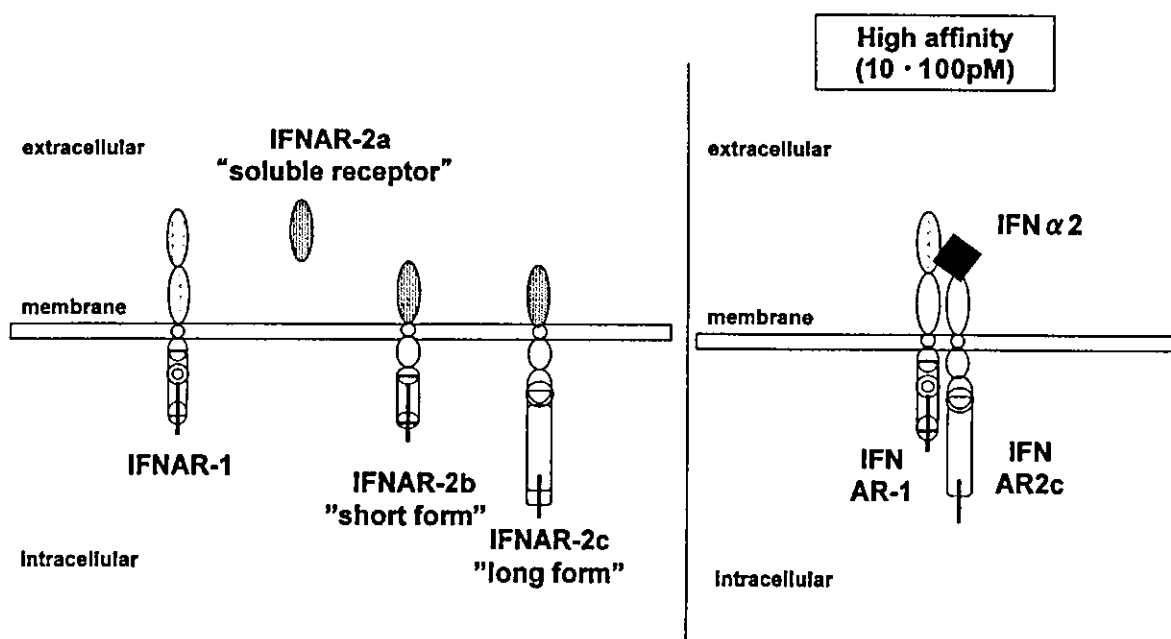


Fig. 1. Schematic representation of type I IFN receptors. IFNAR1 and three kinds of IFNAR2 (IFNAR2a: soluble form, IFNAR2b: short form, IFNAR2c: long form).

IFNAR2a (extracellular soluble form) is generally believed to be an antagonist for IFN signaling. Soluble forms of cytokine membrane receptors usually are produced either by proteolytic cleavage from a membrane form or by alternative splicing of mRNA precursor. Since these soluble forms often can bind ligand, they initially were proposed to be antagonists, blocking or, at the very least, reducing cytokine potency by competing with their membrane-anchored form for common ligands. As a result, recombinant extracellular portions of some receptors are being used to therapeutically reduce inflammatory, autoimmune, and other pathological events mediated by cytokine [5]. Another potential function for soluble receptor forms is to protect ligand from degradation or excretion. A soluble receptor subunit also may convert a ligand-resistant target into a sensitive one by substituting for an absent endogenous binding subunit. Recently, another new functional possibility was reported that the soluble extracellular domains of receptor subunits can mimic the activity of a cytokine even when the cytokine itself is absent [6].

Analysis of Hepatic IFNAR2 Expression by Immunohistochemical Techniques

We had developed quantitative analysis of hepatic IFNAR2 expression using immunohistochemical techniques [7]. We compared IFNAR2 expression in patients between viral and non-viral liver disease and found out the relationship between IFNAR2 expression and response to IFN. Liver biopsy samples were evaluated using an indirect immunoperoxidase staining technique. For this purpose, we used the specimens embedded in paraffin. The indirect immunoperoxidase method was employed with IgG class anti-IFNAR2 monoclonal antibody (mAb) developed by Muraguchi and Ohmoto (Cellular Technology Institute, Ohsuka Pharmaceutical, Tokushima, Japan) and horseradish peroxidase-labeled anti-mouse rabbit IgG Fab fragments (MBL Co., Nagoya, Japan), as reported previously. Immunostaining was performed on streptavidin-biotin (Histofine SAB-PO (M) kit, Nichirei, Tokyo) stained sections. Computer-image quantitative analysis was performed in the following manner on specimens stained with SAB method. The staining intensity in each image (x400) was quantified by densitometry using an image analysis software. The expression intensity in one normal control sample was defined as 1 Unit (U).

Comparison of Hepatic IFNAR2 Levels in Viral and Non Viral Liver Disease

A diffuse staining of IFNAR2 was observed in hepatocytes, with a strong staining in the cytoplasm but weak staining in the cell membrane. A weak expression of IFNAR2 was detected in lymphocytes present in the portal area, compared with

that of hepatocytes. This is the first report of immunohistochemical analysis of hepatic IFNAR2 expression in patients with CHC. With regard to in situ distribution of IFNAR2 in hepatocytes, this staining pattern with a diffuse strong staining in the cytoplasm could be a subject to various interpretations. The main explanation is that the cytoplasmic pattern of hepatocellular reactivity might indicate receptor synthesis in hepatocytes or reflect internalization of this receptor. Similar results were reported by Navarro et al. [8] in the study of the expression of IFNAR1 and by Volpes et al. [9] in the study of IFN- γ .

The mean expression level of hepatic IFNAR2 in patients with acute hepatitis A (3.1 ± 1.1 U, $n=9$) was significantly ($P < 0.01$) higher than in chronic HCV infection (1.9 ± 1.2 U, $n=55$) or control subjects (1.3 ± 0.4 U, $n=9$). There was no significant difference in the mean expression level of hepatic IFNAR2 in patients with CHC infection and control subjects. These results demonstrated a significantly high expression of hepatic IFNAR2 in patients with acute hepatitis A compared with controls. Although there was no significant difference in hepatic IFNAR2 expression between patients with CHC and controls, the level of expression was higher in CHC than controls. Based on these results, we believe that hepatitis viral infection induces an increase in the expression of hepatic IFNAR2 and acute viral infection may result in a strong up-regulation of hepatic IFNAR2 compared with chronic viral infection. Although the precise stimulus responsible for enhanced hepatic IFNAR2 expression in hepatitis viral infection was not defined, such increase is compatible with the human protective system against viral infection. Our results are similar to those of previous studies showing a diffuse expression of IFN- γ receptor throughout the liver parenchyma and strong cytoplasmic as well as membranous and perinuclear reactivity in acute hepatitis [9].

Patients with chronic HCV infection were divided into four groups based on the degree of liver fibrosis (F 0-3). The mean expression level of hepatic IFNAR2 was 2.06 ± 1.15 U in 14 patients with F 0, 2.00 ± 1.16 U in 26 patients with F 1, 1.85 ± 1.38 U, in 8 patients with F 2 and 0.89 ± 0.38 U in 5 patients with F 3. Severe liver fibrosis was associated with a significant decrease in IFNAR2 levels (F0 vs F 3, $P < 0.01$. F 1 vs F 3, $P < 0.05$). Our results also demonstrated a close relationship between the expression of hepatic IFNAR2 and the extent of liver fibrosis in patients with CHC. These results are compatible with those of previous reports showing that the therapeutic effectiveness of IFN diminishes with the progression of histopathological abnormalities, and that a sustained response to IFN therapy in patients with CHC is influenced by the extent of hepatic fibrosis. In this regard, Ishimura et al. [10] also reported that the absence of IFN- α receptor mRNA was associated with severe fibrosis of the liver. Other investigators also identified IFNAR2 sites on hepatocytes in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis [11]. In these studies, fewer IFNAR2 sites were identified on hepatocytes of patients with HCV-related liver cirrhosis than in chronic hepatitis C, using light microscopic autoradiography with radiolabeled HLBI. Combined together, these results suggest that a low expression of hepatic IFNAR2 might be partially responsible for the poor IFN response in liver cirrhosis.