

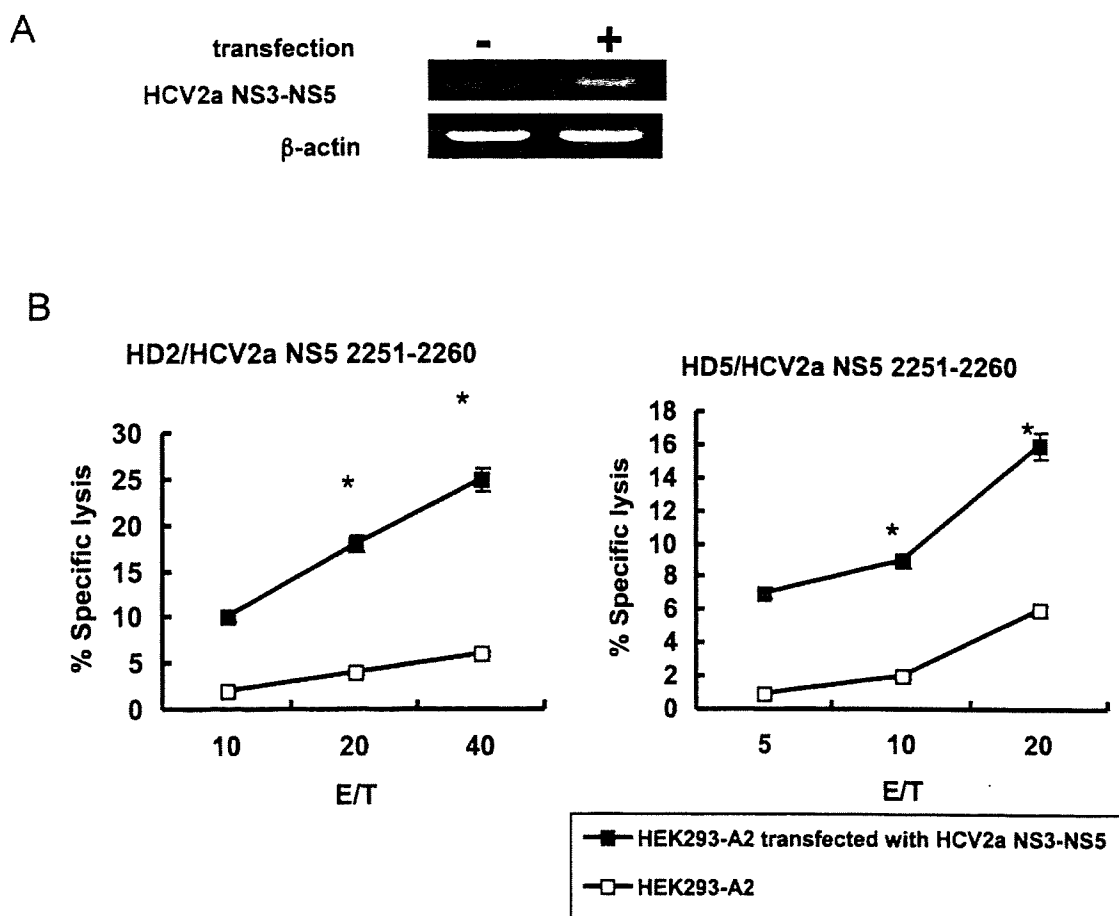


Fig. 3. Recognition of endogenously processed HCV2a peptide by HCV2a peptide-induced CTLs. A: The expression of *HCV2a NS3-NS5* mRNA in the HCV2a NS3-NS5-transfectant and parental HEK293-A2 cells was examined by RT-PCR. β -Actin was used as a control. B: The cytotoxicity of HCV2a NS5 2251-2260 peptide-specific CTLs from two healthy donors against *HCV2a NS3-NS5*-transfected HEK293-A2 cells was examined by a 6-hr ^{51}Cr -release assay. Representative results in three experiments are shown. Values represent the mean of triplicate determinations, and statistical analysis was performed by the two-tailed Student's *t*-test (* $P < 0.05$).

correlates with termination of the disease (10). The effect of HCV2a 2251-2260 peptide-specific CTL activity on the viral clearance or antiviral therapy response remains to be investigated in a future study.

In conclusion, our present study indicates that the HCV2a 432-441, HCV2a 716-724, and HCV2a 2251-2260 peptides are new HLA-A2-restricted CTL epitopes capable of inducing peptide-specific CTLs *in vitro*. If the prevalence of HCV2a in the entire genotypes of HCV-infected people is estimated 10%, 18 million people are infected with HCV2a in the world. In addition, the HLA-A2 is the most frequent allele in the world. Therefore, the identification of HCV2a 432-441, HCV2a 716-724, and HCV2a 2251-2260

peptides would contribute substantially to the development of peptide-based vaccines for HCV-infected patients.

This study was supported in part by Grant-in-Aids from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (no. 12213134 to K. I.), Research Center of Innovative Cancer Therapy of 21st Century COE Program for Medical Science (to K. I. and A. Y.), Toshi-area program (to A. Y.), and from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (no. H14-trans-002, 11-16, and H12-cancer-004 to K. I.).

References

- 1) Aebischer, T., Moskopidid, D., Rohrer, U.H., Zinkernagel, R.M., and Hengartner, H. 1991. *In vitro* selection of lymphocytic choriomeningitis virus escape mutants by cytotoxic T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**: 11047–11051.
- 2) Alter, M.J., Margolis, H.S., Krawczynski, K., Judson, F.N., Mares, A., Alexander, W.J., Hu, P.Y., Miller, J.K., Gerber, M.A., Sampliner, R.E., et al. 1992. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N. Engl. J. Med.* **327**: 1899–1905.
- 3) Bukh, J., Miller, R.H., and Purcell, R.H. 1995. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin. Liver Dis.* **15**: 41–63.
- 4) Carbone, F.R., Moore, M.W., Sheil, J.M., and Bevan, M.J. 1988. Induction of cytotoxic T lymphocytes by primary *in vitro* stimulation with peptides. *J. Exp. Med.* **167**: 1767–1779.
- 5) Cerny, A., Ferrari, C., and Chisari, F.V. 1994. The class I-restricted cytotoxic T lymphocyte response to predetermined epitopes in the hepatitis B and C viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **189**: 169–186.
- 6) Cerny, A., McHutchison, J.G., Pasquinelli, C., Brown, M.E., Brothers, M.A., Grabscheid, B., Fowler, P., Houghton, M., and Chisari, F.V. 1995. Cytotoxic T lymphocyte response to hepatitis C virus-derived peptides containing the HLA A2.1 binding motif. *J. Clin. Invest.* **95**: 521–530.
- 7) Chisari, F.V. 1997. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J. Clin. Invest.* **99**: 1472–1477.
- 8) de Campos-Lima, P.O., Gavioli, R., Zhang, Q.J., Wallace, L.E., Dolcetti, R., Rowe, M., Rickinson, A.B., and Masucci, M.G. 1993. HLA-A11 epitope loss isolates of Epstein-Barr virus from a highly A11⁺ population. *Science* **260**: 98–100.
- 9) Gotch, F., Rothbard, J., Howland, K., Townsend, A., and McMichael, A. 1987. Cytotoxic T lymphocytes recognize a fragment of influenza virus matrix protein in association with HLA-A2. *Nature* **326**: 881–882.
- 10) Gruner, N.H., Gerlach, T.J., Jung, M.C., Diepolder, H.M., Schirren, C.A., Schraut, W.W., Hoffmann, R., Zachoval, R., Santantonio, T., Cucchiaroni, M., Cerny, A., and Pape, G.R. 2000. Association of hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J. Infect. Dis.* **181**: 1528–1536.
- 11) Gulukota, K., and DeLisi, C. 1996. HLA allele selection for designing peptide vaccines. *Genet. Anal.* **13**: 81–86.
- 12) Huy, T.T., and Abe, K. 2004. Molecular epidemiology of hepatitis B and C virus infections in Asia. *Pediatr. Int.* **46**: 223–230.
- 13) Imawari, M., Nomura, M., Kaieda, T., Moriyama, T., Oshimi, K., Nakamura, I., Gunji, T., Ohnishi, S., Ishikawa, T., Nakagama, H., et al. 1989. Establishment of a human T-cell clone cytotoxic for both autologous and allogeneic hepatocytes from chronic hepatitis patients with type non-A, non-B virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **86**: 2883–2887.
- 14) Kanai, K., Kako, M., and Okamoto, H. 1992. HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. *Lancet* **339**: 1543.
- 15) Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Furusaka, A., Tokushige, K., Mizokami, M., and Wakita, T. 2003. Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon. *Gastroenterology* **125**: 1808–1817.
- 16) Kiyosawa, K., Sodeyama, T., Tanaka, E., Gibo, Y., Yoshizawa, K., Nakano, Y., Furuta, S., Akahane, Y., Nishioka, K., Purcell, R.H., et al. 1990. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* **12**: 671–675.
- 17) Koziel, M.J., Dudley, D., Wong, J.T., Dienstag, J., Houghton, M., Ralston, R., and Walker, B.D. 1992. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J. Immunol.* **149**: 3339–3344.
- 18) Maeda, Y., Hida, N., Niiya, F., Katagiri, K., Harada, M., Yamana, H., Kamura, T., Takahashi, M., Sato, Y., Todo, S., and Itoh, K. 2002. Detection of peptide-specific CTL-predecessors in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *Br. J. Cancer* **87**: 796–804.
- 19) McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Schiff, E.R., Shiffman, M.L., Lee, W.M., Rustgi, V.K., Goodman, Z.D., Ling, M.H., Cort, S., and Albrecht, J.K. 1998. 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.
- 20) Mondelli, M., Vergani, G.M., Alberti, A., Vergani, D., Portmann, B., Eddleston, A.L., and Williams, R. 1982. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J. Immunol.* **129**: 2773–2778.
- 21) Naumov, N.V., Mondelli, M., Alexander, G.J., Tedder, R.S., Eddleston, A.L., and Williams, R. 1984. Relationship between expression of hepatitis B virus antigens in isolated hepatocytes and autologous lymphocyte cytotoxicity in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* **4**: 63–68.
- 22) Nelson, D.R., Marousis, C.G., Ohno, T., Davis, G.L., and Lau, J.Y. 1998. Intrahepatic hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity and response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* **28**: 225–230.
- 23) Rehermann, B., Chang, K.M., McHutchinson, J., Kokka, R., Houghton, M., Rice, C.M., and Chisari, F.V. 1996. Differential cytotoxic T-lymphocyte responsiveness to the hepatitis B and C viruses in chronically infected patients. *J. Virol.* **70**: 7092–7102.
- 24) Rehermann, B., and Chisari, F.V. 2000. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **242**: 299–325.
- 25) Shirai, M., Akatsuka, T., Pendleton, C.D., Houghton, R., Wychowski, C., Mihalik, K., Feinstone, S., and Berzofsky, J.A. 1992. Induction of cytotoxic T cells to a cross-reactive epitope in the hepatitis C virus nonstructural RNA polymerase-like protein. *J. Virol.* **66**: 4098–4106.
- 26) Takao, Y., Yamada, A., Yutani, S., Sata, M., and Itoh, K. 2004. Antibody reactive to a hepatitis C virus (HCV)-derived peptide capable of inducing HLA-A2 restricted

- cytotoxic T lymphocytes is detectable in a majority of HCV-infected individuals without HLA-A2 restriction. *Microbiol. Immunol.* **48**: 507–517.
- 27) Tong, M.J., el-Farra, N.S., Reikes, A.R., and Co, R.L. 1995. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* **332**: 1463–1466.
- 28) Tsubota, A., Chayama, K., Ikeda, K., Yasuji, A., Koida, I., Saitoh, S., Hashimoto, M., Iwasaki, S., Kobayashi, M., and Hiromitsu, K. 1994. Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* **19**: 1088–1094.
- 29) van den Hoff, M.J., Moorman, A.F., and Lamers, W.H. 1992. Electroporation in 'intracellular' buffer increases cell survival. *Nucleic Acids Res.* **20**: 2902.
- 30) Ward, S., Lauer, G., Isba, R., Walker, B., and Klennerman, P. 2002. Cellular immune responses against hepatitis C virus: the evidence base 2002. *Clin. Exp. Immunol.* **128**: 195–203.
- 31) Zein, N.N. 2000. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**: 223–235.
- 32) Zein, N.N., Rakela, J., Krawitt, E.L., Reddy, K.R., Tomimaga, T., and Persing, D.H. 1996. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann. Intern. Med.* **125**: 634–639.

A Decrease in AFP Level Related to Administration of Interferon in Patients with Chronic Hepatitis C and a High Level of AFP

SHIRO MURASHIMA, MD, PhD, MASATOSHI TANAKA, MD, PhD, MAKOTO HARAMAKI, MD, PhD, SHIGERU YUTANI, MD, PhD, YUTAKA NAKASHIMA, MD, PhD, KAZUNORI HARADA, MD, PhD, TATSUYA IDE, MD, PhD, RYUKICHI KUMASHIRO, MD, PhD, and MICHIO SATA, MD, PhD

It is known that there is a very high incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) among patients with type C chronic hepatitis and cirrhosis, and α -fetoprotein (AFP) has been widely used as a diagnostic marker for HCC. However, there are some patients showing continuous high AFP values but no evidence of HCC, and some studies have defined such patients as a high-risk group for HCC. In vitro study has shown that interferon (IFN) inhibits cell proliferation and enhances apoptosis as well as specific cytotoxic T lymphocytes against HCC, resulting in direct anticancer actions. In this study, we investigated the effect of IFN on AFP changes in chronic hepatitis C patients. Of 40 patients with chronic hepatitis C in whom diagnostic imaging confirmed the absence of HCC, 24 patients showed high pretreatment AFP values (high AFP group: AFP level > 10 ng/dl; mean $\pm$ SD, 46.3 ± 41.5 ng/dl) and 16 showed low pretreatment AFP values (low AFP group: pretreatment AFP level ≤ 10 ng/dl; mean $\pm$ SD, 5.3 ± 2.2 ng/dl). Pretreatment clinical parameters were statistically evaluated in relation to the AFP value. In the high AFP group, the platelet count, albumin level, and prothrombin (%) were significantly lower ($P = 0.047$, $P = 0.0002$, and $P = 0.044$, respectively), suggesting that AFP value increases with advancing liver disease. Subsequently 27 patients were administered IFN (IFN group), and the remaining 13 patients were administered Stronger Neomimophagen C (SNMC), a glycyrrhizin preparation (SNMC group), as a control group receiving liver-protective therapy. Alanine aminotransferase was reduced in both the IFN and the SNMC group (mean, 132.56 to 60.07 mg/ml [$P < 0.001$] and 147.85 to 56.23 mg/ml [$P = 0.0240$], respectively). AFP was significantly reduced in the IFN group (mean, 30.03 to 12.65 ng/ml; $P = 0.0034$), but there was no significant change in AFP in the SNMC group (mean, 29.70 to 39.17 ng/ml). AFP is useful for diagnosing HCC; however, some patients show a persistently high AFP level in the absence of HCC, and these patients have been described as a high-risk group for HCC. In this study, we found that IFN therapy but not SNMC universally reduced the AFP baseline. Since AFP is a significant predictor for HCC, therapeutic strategies for hepatitis C, e.g., long-term low-dose IFN treatment, may reduce hepatocarcinogenesis.

KEY WORDS: hepatitis C; interferons; hepatocellular carcinoma; α -fetoprotein.

Manuscript received February 25, 2005; accepted May 16, 2005.

From the Department of Internal Medicine, Kurume Medical Center, Kurume, Fukuoka, Japan.

Address for reprint requests: Shiro Murashima, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Kurume Medical Center, 155-1 Kukubu-machi, Kurume, Fukuoka 839-0863, Japan; muracy@h3.dion.ne.jp.

Recently, combination therapy with pegylated interferon (IFN) and ribavirin for 48 weeks has achieved viral eradication in 54 to 56% of patients, and the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) was prevented in these responders (1, 2). For nonresponders to IFN therapy, liver-protective therapy, such as oral administration of

DECREASED α -FETOPROTEIN RELATED TO IFN ADMINISTRATION IN HEPATITIS C

ursodeoxycholic acid or intravenous injection of Stronger Neo-minophagen C (SNMC), is commonly performed in Japan, and it is considered that these treatments may delay the progression of liver disease (3, 4). SNMC is a glycyrrhizin preparation that exhibits potent anti-inflammatory actions and has been used to treat allergic diseases and hepatitis in Japan for centuries. However, this agent is not considered to have any antiviral or anticancer ability (5), while IFN is considered to have antiviral, anti-inflammatory, and anticancer effects, and is employed in clinical practice to treat certain types of cancer, such as germ cell tumor and RCC (6, 7).

α -Fetoprotein (AFP) has been widely used as a diagnostic marker for HCC. However, there are some patients with a high AFP baseline but no evidence of HCC, although some papers have reported that AFP is a significant predictor of HCC in such patients (8, 9). This study investigated the clinical characteristics of such patients with a high AFP baseline and assessed the effect of IFN administration in terms of AFP changes, since AFP is suggested to be an important risk factor for HCC.

METHODS

Forty patients with type C chronic hepatitis and compensatory liver cirrhosis patients who were being followed at Kurume University Medical Center were retrospectively investigated. All patients were confirmed to be positive for serum hepatitis C virus (HCV)-RNA by polymerase chain reaction (PCR). HBs-Ag-positive, autoimmune, alcoholic, and drug-induced hepatitis patients were excluded from the study. Furthermore, the absence of HCC was confirmed by abdominal ultrasonography (US) or dynamic computed tomography (CT) in all subjects.

According to the pretreatment AFP value, the 40 subjects were divided into two groups: the high AFP group (AFP > 10 ng/dl; $n = 24$) and the low AFP group (AFP $\leq$ 10 ng/dl; $n = 16$). Then the pretreatment clinical background parameters were statistically investigated using the Mann-Whitney U -test and chi-square test to compare the high and low AFP groups.

These 40 subjects were divided into two groups, the IFN group ($n = 27$) and the SNMC group ($n = 13$). Six million units of recombinant IFN α -2b was injected intramuscularly three times a week or more in the IFN group. SNMC was administered intravenously three times a week at a dose of 40 to 100 ml in the SNMC group. Both alanine aminotransferase (ALT) and AFP values after 4 weeks of treatment were compared with the pretreatment values. Paired t -test was used, and $P < 0.05$ was regarded as significant.

RESULTS

Clinical Characteristics in Patients with High AFP Baseline (High AFP) vs. Low AFP Group. There were no significant differences in age, gender, ALT level, HCV genotype, or HCV-RNA level between the high and the low AFP groups; however, in the high AFP group, the platelet count, albumin level, and prothrombin (PT) value were significantly lower ($P = 0.0014$, $P = 0.0026$, and $P = 0.0041$) (Table 1). These results suggest that the AFP level increases with the progression of liver disease.

Pretreatment Backgrounds in IFN and SNMC Treatment Groups. There were no significant differences in the pretreatment background parameters such as AFP value, age, gender, ALT value, platelet count, albumin level, PT (%), and HCV-RNA level between the two groups (Table 2). Fourteen of the 27 IFN-treated patients (52%) showed a high pretreatment AFP value (> 10 ng/ml), and 9 of the 13 SNMC-treated patients (69%) showed a high pretreatment AFP value (> 10 ng/ml).

ALT Changes in IFN and SNMC Treatment Groups. With respect to changes in the ALT level, the AFP level was significantly decreased in the IFN group (132.6 ± 72.7 to 61.1 ± 43.3 U/L; $n = 27$; $P < 0.0001$). In the SNMC group, ALT levels were also significantly decreased (149.4 ± 17.2 to 83.0 ± 57.7 U/L; $n = 12$; $P = 0.019$) (Figure 1).

AFP Changes in IFN and SNMC Treatment Groups. As for AFP changes, the AFP value was significantly

TABLE 1. PRETREATMENT CLINICAL CHARACTERISTICS ACCORDING TO AFP VALUE

	High AFP ($n = 24$) (AFP > 10 ng/ml)	Low AFP ($n = 16$) (AFP $\leq$ 10 ng/ml)	P value
AFP (ng/ml)	46.264 $\pm$ 41.534	5.348 $\pm$ 2.229	—
Age (yr)	55.875 $\pm$ 9.252	52.938 $\pm$ 12.179	0.3914
Gender (M/F)	14/10	12/4	0.2790
ALT (U/L)	144.333 $\pm$ 88.122	125.813 $\pm$ 83.818	0.5108
PLT ($\times 10^4/\mu$ l)	11.421 $\pm$ 4.997	14.550 $\pm$ 4.030	0.0467*
Albumin (g/dl)	3.617 $\pm$ 0.444	4.138 $\pm$ 0.238	0.0002*
PT (%)	72.368 $\pm$ 11.923	80.237 $\pm$ 10.796	0.0439*
HCV-RNA (KIU/mL)	472.667 $\pm$ 286.404	463.067 $\pm$ 323.334	0.9257

Note. Mann-Whitney U -test or chi-square test was used. $P < 0.05$ was considered significant.

Values are expressed as mean $\pm$ SD.

TABLE 2. PRETREATMENT PATIENT PROFILES IN THE SNMC AND IFN GROUPS

	SNMC (n = 13)	IFN (n = 27)	P value
AFP (ng/ml)	29.970 ± 35.229	30.030 ± 39.643	0.9798
Age (yr)	54.308 ± 10.427	54.889 ± 10.685	0.8719
Gender (M/F)	9/4	17/10	0.6071
ALT (U/L)	147.846 ± 110.816	132.556 ± 272.702	0.6039
Platelets (×104/μl)	11.015 ± 6.244	13.441 ± 3.870	0.1387
Albumin (g/dl)	3.738 ± 0.568	3.867 ± 0.408	0.4185
PT (%)	72.615 ± 13.775	77.615 ± 10.887	0.2607
HCV-RNA (KIU/mL)	502.900 ± 299.403	455.500 ± 302.124	0.6752

Note. Mann-Whitney U-test or chi-square test was used. $P < 0.05$ was considered significant.

Values are expressed as mean ± SD.

decreased in the IFN group (53.0 ± 44.3 to 20.3 ± 26.7 ng/ml; $n = 14$; $P = 0.0023$). Interestingly, all 27 IFN-treated patients showed a decrease in AFP value regardless of response to treatment. However, there was no significant change in the AFP value after SNMC administration (31.1 ± 36.4 to 39.0 ± 46.5 ng/ml; $n = 9$; $P = 0.11$) (Figure 2). Mean AFP value was slightly increased in the SNMC group.

DISCUSSION

AFP is a fetal protein that is not normally present in the serum of adults and is commonly used as a tumor marker for HCC. However, serum AFP is also elevated during pregnancy and in chronic hepatitis patients (10, 11). In this study, a considerable number of type C chronic hepatitis and compensated cirrhosis patients demonstrated persistently elevated AFP levels in the absence of HCC. In addition, the AFP level decreased significantly after IFN

administration. Furthermore, the AFP decrement was universally observed regardless of treatment response to IFN therapy. Transient AFP elevation has been observed after a rise in transaminase in acute hepatitis and fulminant hepatitis (12–14). This type of AFP elevation is explained as a result of hepatocyte regeneration accompanied by necroinflammatory change. In this study, AFP was not changed in the SNMC group despite significant improvement in transaminase, suggesting that the AFP elevation was not caused by hepatocyte regeneration in chronic hepatitis patients.

AFP production is supposed to regulate the transcription level of hepatocytes (15). Among HCV-infected patients, the HCV-coding core protein is regarded to be one of the proteins responsible for hepatocarcinogenesis, up-regulating several molecules resulting in activation of the cell cycle and cell proliferation at the transcriptional level in hepatocytes (16). The HCV-coding core protein may also upregulate AFP production at the transcriptional

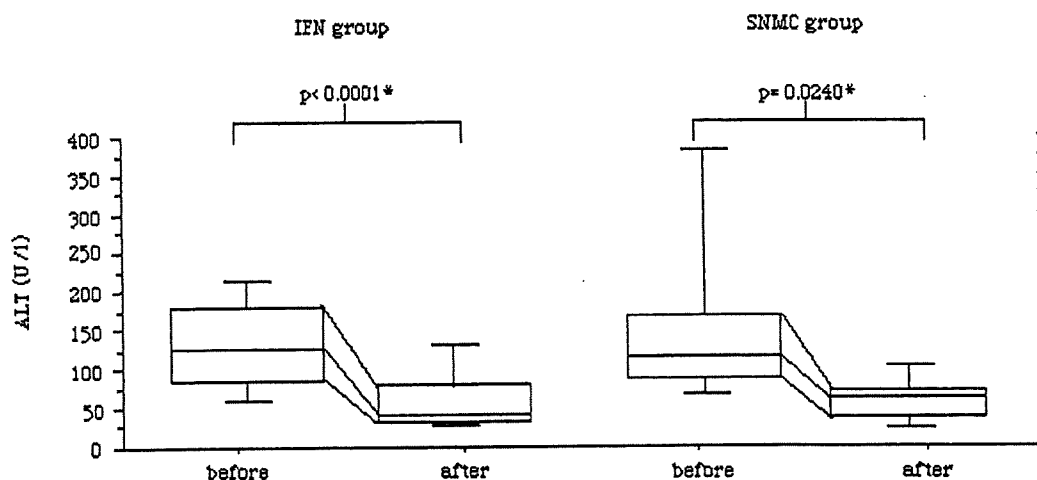


Fig 1. Changes in alanine aminotransferase (ALT) after IFN and SNMC administration. Paired *t*-test was used. * $P < 0.05$ was regarded as significant.

DECREASED α -FETOPROTEIN RELATED TO IFN ADMINISTRATION IN HEPATITIS C

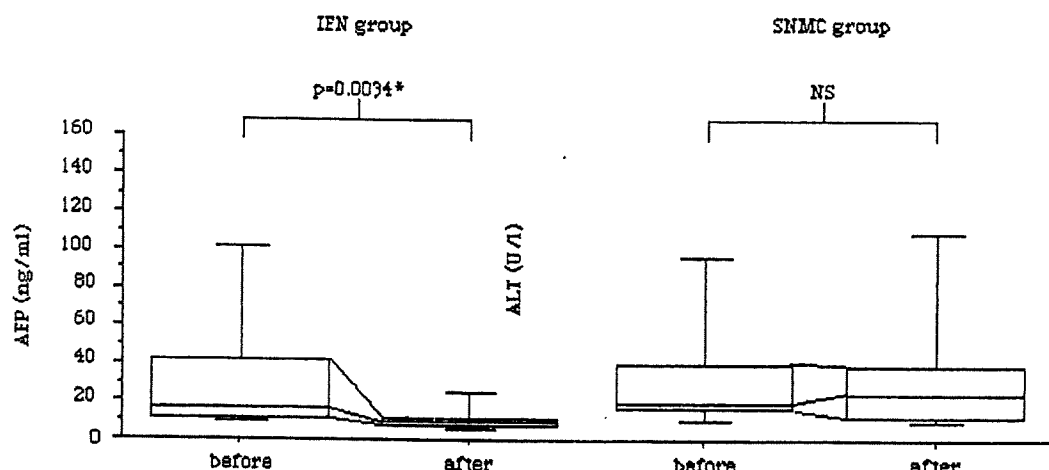


Fig 2. α -Fetoprotein (AFP) changes with IFN and SNMC administration Paired *t*-test was used. **P* < 0.05 was regarded as significant. NS, not significant.

level. In contrast, IFN is considered to down-regulate cell cycle progression at the transcriptional level and induce apoptosis via the IFN receptor-mediated JAK-STAT signaling pathway (17). This competing action of IFN against HCV-related protein may be a direct anticancer mechanism that inhibits HCC. Actually, a clinical study has demonstrated anticancer effects of IFN administration against intrahepatic recurrence after resection of HCC (18), and IFN has also been used to treat HCC in combination with anticancer agents such as 5-fluorouracil (19).

Many reports have cited elevated AFP baselines as an independent HCC risk factor (8, 9) along with age, gender, liver histology stage, and ethnicity in HCV-infected patients. In the present study, the AFP baseline was decreased in all IFN-treated patients, even IFN nonresponders. This indicates that IFN therapy, rather than liver-protective therapy, universally reduces the risk factors of HCC in HCC high-risk subjects with high AFP values and advanced liver disease. Therefore, therapeutic strategies, such as long-term administration of low-dose IFN, may inhibit HCC in patients who have failed to respond to routine IFN treatment. Further investigation is needed to evaluate IFN effect in relation to AFP production and hepatocarcinogenesis.

REFERENCES

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358:958–965, 2001
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347:975–982, 2002
3. Takano S, Ito Y, Yokosuka O, Ohto M, Uchiumi K, Hirota K, Omata M: A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 22:1002, 1995
4. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H: The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79:1949–1500, 1997
5. van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Brouwer JT, Niesters HG, Schalm SW: Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol* 14:1093–1099, 1999
6. Szymendera JJ, Zborzil J, Sikorowa L, Lenko J, Kaminska JA, Gadek A: Evaluation of five tumor markers (AFP, CEA, hCG, hPL and SP1) in monitoring therapy and follow-up of patients with testicular germ cell tumors. *Oncology* 40:1–10, 1983
7. Okuda K, Kotoda K, Obata H, Hayashi N, Hisamitsu T: Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Gastroenterology* 69:26–234, 1975
8. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18:47–53, 1993
9. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 428:1797–1801, 1993
10. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhaziz B, Hillebrand DJ: Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 99:860–865, 2004
11. Alpert E: Serum alpha-fetoprotein (AFP) in benign and malignant gastrointestinal diseases: evaluation of an immunoenzymatic assay. *Clin Chim Acta* 58:77–83, 1975

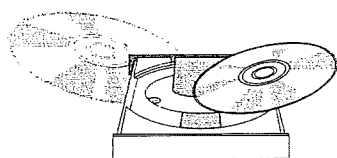
12. Jagiello-Wojtowicz E, Rzeszowska G, Krawczuk G, Baran E, Surmaczynska B, Fijalka-Rymar M, Bielec D: Alpha-fetoprotein in acute viral hepatitis type A. *Przegl Epidemiol* 47:17-20, 1993
13. Francioni S, Pastore M: Alpha-fetoprotein and acute viral hepatitis type B. *J Nucl Med Allied Sci* 33(Suppl 3):103-106, 1989
14. Pastore G, Lapedora E, Dentico P, Buongiorno R, Mallardi M, Angarano G, Schiraldi: Prognostic value of alpha-fetoprotein in fulminant hepatitis. *Quad Sclavo Diagn* 15:14-21, 1979
15. Innis MA, Miller DL: alpha-Fetoprotein gene expression. Control of alpha-fetoprotein mRNA levels in cultured rat hepatoma cells. *J Biol Chem* 254:9148-9154, 1979
16. Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M, Yoshimura A: Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med* 196:641-653, 2002
17. Yano H, Iemura A, Haramaki M, Ogasawara S, Takayama A, Akiba J, Kejiro M: Interferon alfa receptor expression and growth inhibition by interferon alfa in human liver cancer cell lines. *Hepatology* 29:1708-1717, 1999
18. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, Shiomi S, Tamori A, Oka H, Igawa S, Kuroki T, Kinoshita H: Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intra-hepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 134:963-967, 2001
19. Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, Kawata S, Imai Y, Iijima S, Monden M: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94:435-442, 2002

肝癌の発症予防－その対策と治療－

長 尾 由実子 ・ 佐 田 通 夫

筑紫医師会報・第30巻 第3号（通巻第170号）

（2006年1月1日）



学術

肝臓の発症予防—その対策と治療—

久留米大学医学部第二内科・消化器疾患情報講座

長尾 由実子・佐田 通夫

はじめに

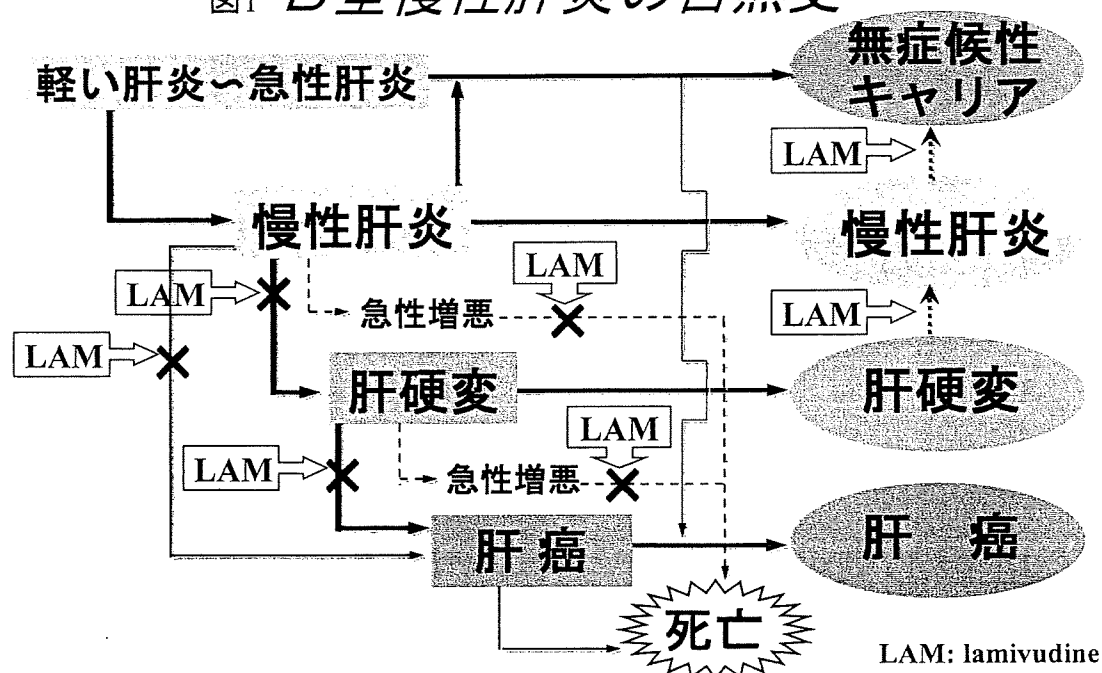
わが国の肝細胞がんによる死亡者数は増加の一途をたどり、この傾向は2015年まで続くと推測されている。よく知られているように肝細胞がん（以下肝がん）の原因の約80%がC型肝炎ウイルス（HCV）に起因するものであり、HCVによる肝がん患者の増加がわが国における肝がん死亡者数の増加の原因である。一方、B型肝炎ウイルス（HBV）による肝がんは約10%を占めているが、患者数は決して減少傾向を示してはいない。むしろ若年者で進行した状態で発見されるHBV起因の肝がん患者が、HCV起因の肝がんよりも多いことが問題となっている。

近年、C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法の導入が肝がんの発症予防と長期予後の改善に寄与することが明らかになった。C型慢性肝炎に対する新たな治療法としてリバビリンと持続型インターフェロン（Peg IFN）との1年間の併用投与が保険適応になり、治療効果の向上が期待されている。

B型肝炎の自然経過（図1）

治療の導入、治療法の選択に際してはHBVやHCV感染後の自然経過を十分に理解しておくことが肝要である。HBVは、HBVの母子感染、幼少児期の感染によって高率に持続感染状態を成立させる。即ちHBVキャリアに移行することが知られている。しかし、HBVワクチン、高力価HBs抗体含有グロブリン（HBIG）の投与や医療環境の整備により、母子間感染や幼少児期の感染によるキャリア化の例はあまりみられなくなった。一方、HBVキャリアの自然経過をみると、一般的に30－35歳までに80－90%のキャリアは生体の免疫反応によって“臨床的治癒”と呼ばれる状態に移行する。このような例の多くがウイルス健康保菌者として生涯を送ることになる。残りの10－20%が、慢性肝炎、肝硬変あるいは肝がんに移行するとされている。この移行を阻止する治療として経口の抗ウイルス薬であるラミブジンやインターフェロンの投与が行われている。

図1 B型慢性肝炎の自然史

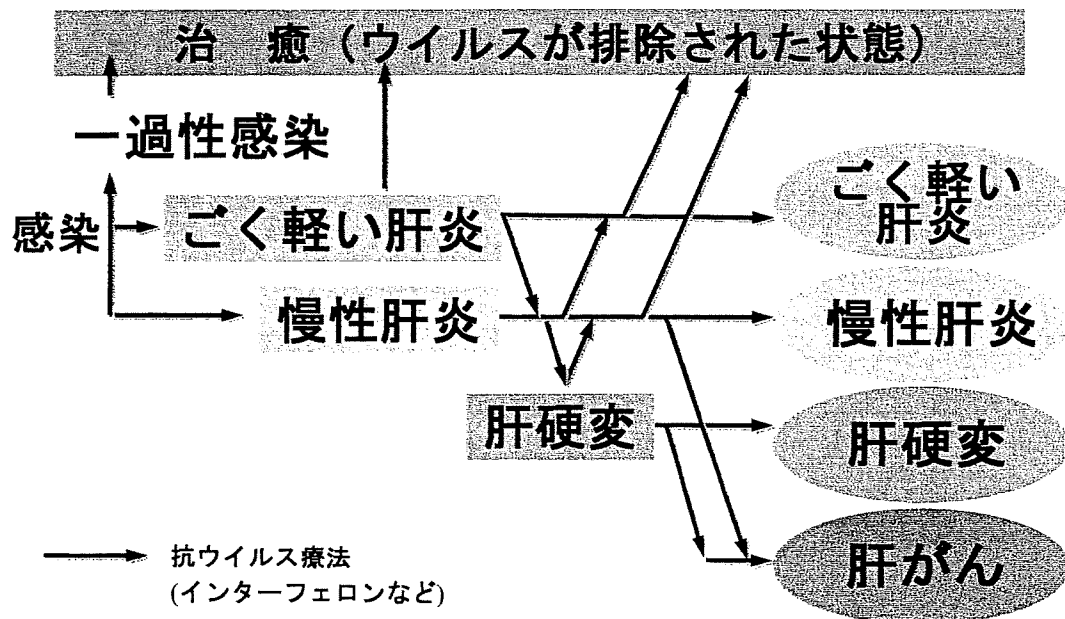


C型肝炎の自然経過 (図2)

HCV感染の場合、B型肝炎ウイルス (HBV) の感染とは異なり、どの年代においても初感染例から約60-70%の確率でキャリア化が成立する。HCVワクチンや抗HCV抗体高力価 γ -グロブリンがない現状では、C型急性肝炎の慢性化を阻止する治療法を確立する必要があるが、幸いにもインターフェロン療法が慢性化の阻止に有効であることが明らかになった。C型慢性肝炎から肝硬変への移行率は40-50%と推測されている。C型肝炎の場合、B型慢性肝炎にみられるような自然経過の中で肝炎の増悪を契機に起こる“臨床的治癒”と言われるような無症候性キャリアへの移行はみられない。またC型慢性肝炎の肝線維化の進行や肝硬変への進展によって起こる肝細胞がんの併発は、最も重大な合併症である。慢性肝炎の段階では年率1-3%の率で、肝硬変では年率7%の率で肝がんが発生することが知られている。一方、慢性肝炎でも線維化がみられないか、あっても軽度の状態そしてAST・ALT値が正常の状態からの肝がんの発症は稀であることがわかっている。我々の行ったHCV高感染地区における住民検診の結果からも肝がんや肝硬変死亡に寄与する重要な因子は、HCVの持続感染とALT値の異常であることも明らかになった。

このような事実から推測すると、HCVの持続感染を絶つこと、そして肝炎を鎮静化させ肝硬変への進展を阻止し、慢性肝炎を治癒させることこそが、肝がんの発症予防や肝

図2 C型慢性肝炎の自然史



がんの撲滅手段として、如何に重要であるかがわかる。実際インターフェロン療法を受けた慢性肝炎や肝硬変患者では、HCVの駆除やALT値の正常化が得られた例において、明らかに肝がんの発生頻度は低く、長期生命予後も良好であることが明らかにされている。

わが国のC型肝炎ウイルスの抗体陽性率

わが国におけるHCV抗体陽性者は、一体どのくらい存在するのであろうか。このことを知ることは肝がん患者の今後の発生状況や予防、治療対策を立てる上で重要である。広島県赤十字血液センター（1992.2月～2000.6月）の調査によると、出生年別にみた献血者のHCV抗体陽性率は平均1.05%、40歳未満では1.0%以下で、40歳以上になると抗体陽性率が上昇傾向を示し、60～64歳代では4.0%、70歳以上になると約7.0%の陽性率であることが示されている。これらの事実は40歳以降の年代にC型慢性肝疾患が多く、肝がん患者が高齢者層に多発するであろうということ、そしてこれらの中高齢者層を中心としたC型肝炎ならびに肝がん撲滅対策が急務であることを我々に示しているのである。我々の検診結果では、肝がん患者発生ピークは60～70歳代であり、10年前に比較すると患者発生ピークがさらに高齢者層にシフトしている現象が観察される。

治療

B型肝炎の治療

現在、「自然経過によって臨床的治癒状態に移行することが困難である」あるいは

「慢性肝炎から肝硬変に移行する可能性が高いと判断される例」「慢性肝炎や肝硬変の状況が長期に持続している例」に対しては、経口抗ウイルス剤であるラミブジン投与が実施されている。ラミブジンの効果がみられなくなった例に対しては、ラミブジンとアデフォビルの併用投与が実施されている。また最近では、インターフェロンの長期投与が効果的であるという報告やラミブジンやインターフェロンの投与による肝発がん阻止を示す報告も行われている。

C型肝炎の治療

C型肝炎の治療目的は肝組織進展と肝発がんの阻止である。この2つの目標を目指して肝炎の鎮静化とウイルス駆除をめざした治療が行われている。HCVの駆除が可能な治療法としてインターフェロン単独療法、インターフェロン・リバビリン併用療法が行われる。最近では、持続型インターフェロン・リバビリン併用療法が標準的な治療法になった。この併用療法を1年間施行すると、今まで難治例とされていたgenotype1b、高ウイルス量症例を含めた全ての治療対象者に対して半数に著効が得られることが明らかにされている。ただ最近、治療の対象となる患者の平均年齢が次第に高齢化しており、抗ウイルス療法を行う場合、副作用の発現や治療脱落例の増加など解決すべき問題点もいくつか指摘されるようになってきている。HCV感染者は、肝疾患だけでなく肝臓以外の障害や疾患を合併していることが知られている（いわゆる肝外病変）。肝外病変の中には、皮膚や粘膜に出現する扁平苔癬^{へんぺいたいせん}や糖尿病、またシェーグレン症候群など種々の病変があるが、このような肝外病変合併者にインターフェロン治療を行うと、肝外病変がさらに増悪する場合があることが知られているため、治療前には全身疾患の把握と専門医との連携が重要である。

一方、インターフェロンには抗ウイルス効果と共に抗腫瘍効果があることもよく知られている。この効果に注目して肝がんの再発阻止あるいは肝発がん阻止を主体としたインターフェロンの少量長期投与が試みられている。一方、肝炎の鎮静化を主目的とする治療法として強力ネオミノファージェンCの静注、ウルソや小柴胡湯^{しょうさいこうとう}の経口投与、さらに瀉血療法^{しゃけつりょうほう}が行われている。肝臓に蓄積した鉄を取り除くために行われる瀉血療法^{しゃけつりょうほう}では肝臓内の炎症所見が改善し、さらには肝がんの発生も抑えられる報告がなされている。この治療においては鉄の摂取を制限することも重要とされており、従来肝疾患患者に多く摂取することが勧められた食物中には鉄含有量が多いものがあり「昔常識、今非常識」という観点から療養の方法を見直すことの必要性が論じられている。

肝臓がん

肝臓がんの早期発見と早期治療が重要であり、そのためには専門医による定期画像検

査が重要である。種々の治療法があるが、肝がんの大きさ、発生部位、生物学的悪性度、背景肝病変などを十分に考慮した上での治療法の選択、集学的治療が最も重要である。また病一診、病一病連携のもとでの経過観察や治療を忘れてはならない。

まとめ

わが国では平成14年度より肝がん撲滅を目指したB型とC型肝炎に対する国家レベルでの検診事業が開始された。HCVやHBVキャリアとして発見された者に対して、どのような治療対策や指導を行っていくかが日本の肝がん死亡を減少するためのkey pointである。

もっと詳しくお知りになりたい方へ

「B型肝炎について（一般的なQ & A）」「C型肝炎について（一般的なQ & A）」
「E型肝炎について（一般的なQ & A）」は、下記ホームページに掲載されている。

参考資料

1. 財団法人ウイルス肝炎研究財団 <http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/index.html>
2. 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/>
3. 社団法人日本医師会 <http://www.med.or.jp/kansen/>
4. 久留米大学医学部消化器疾患情報講座（佐田通夫）
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/index.html>

研究紹介

C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 —インターフェロン療法の普及とその現状—

久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 助教授 長尾由実子
 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 教授 佐田 通夫
 医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 史雄
 医薬産業政策研究所 主任研究員 野林 晴彦
 医薬産業政策研究所 前主任研究員 川上 裕

優れた新しい医薬品や薬物療法は、広く医療現場に普及し患者に用いられることによって、初めて大きな価値を持つ。しかし、それらが普及していくのは、必ずしも容易なことではない。

人口動態統計によれば、2003年時点で日本人の死因のトップは悪性新生物（がん）によるもので、その数は年々増加の傾向にある。1990年頃までは胃がんがトップを占めていたが、最近では肺がんや肝がんの増加が目立っている。わが国では、2003年に第3次対がん10ヵ年総合戦略が策定されるなど、これらのがんの予防や治療法の開発・普及が唱えられている。

肝がんと肝炎ウイルス

日本における肝がん患者は3万人を超えている。その死亡率は他のアジア諸国とほぼ同等だが、欧米と比較するとかなり高い水準にある¹⁾。この主な原因はB型あるいはC型肝炎ウイルス（それぞれHBV、HCV）といわれており、これらのウイルスに感染した患者は、将来肝がん発症のリスクを背負うことになる。

日本では肝がんの原因の約80%はHCVの持続感染に起因するものである。HCVに感染した場合、そのまま放置すると70%前後が持続感染の状

態となり、さらに慢性肝炎へと進展する。その後20～30年を経て、さらにその半数が肝硬変、肝がんへと進展する。

かつては、持続感染したHCVを排除する手段はなく、慢性肝炎へ進行すると殆ど場合は自然治癒が望めず、肝がんへの進行を阻止することもできなかった。しかし、1980年代後半になり、HCVを患者の身体から排除し、肝炎の治癒、あるいは肝硬変への進展や肝がん発症に対しての抑制効果をもたらす画期的な薬剤として、インターフェロン（IFN）が使われはじめた。当初は、B型慢性肝炎だけの適応であったが、1989年にHCVが発見され、1992年にはC型肝炎の治療薬としても使用されるようになった。また、2001年には経口抗ウイルス薬リバビリンとIFNの併用、2003年には効果の持続性に優れるペグインターフェロンなど新たな治療法が保険適用とされており、これらの治療によるウイルス駆除例や肝炎鎮静例では、肝線維化の改善、肝がん発生の抑止、さらに生命予後の改善が明らかにされるなど治療成果をあげている。

現在わが国では、HCVに持続感染している人は、150万人以上存在すると推測されている。HCV持続感染者（HCVキャリア）は、自覚症状がない

1) 国立がんセンター「がんの統計'05」における2001年の肝および肝内胆管の悪性新生物による死亡率（人口10万人当たり）は、日本で男性38.3、女性16.7、以下それぞれ米国：5.8、3.4、イギリス：2.0、0.8、フランス：13.9、3.1、ドイツ8.2、5.0、中国35.7、14.9、韓国32.5、10.0となっている。

ことが多いため、感染していることを自覚しないままに慢性肝炎から肝硬変や肝がんに進展する例が多くみられ、適切な時期に治療を受ける機会のない感染者が存在することが問題となっている^{2,3)}。そのため、厚生労働省では、平成14年度より「C型肝炎等緊急総合対策」の一環として、地域住民を対象とした「肝炎ウイルス検診」(HCV並びにHBV)を開始した。この検診には、40歳から70歳までの老人保健法に基づく健康診査の受診者に対し5歳刻みに実施する節目検診と、過去に肝機能異常を指摘されたなど、早期に検査を受ける必要のある人を対象とした節目外検診⁴⁾がある。

普及していないインターフェロン (IFN) 療法

IFNがC型肝炎の治療薬として承認されてから13年が経過している。IFN療法は、インフルエンザ様症状やうつ症状が発現しやすいなどの副作用が伴うことによる制約があるものの、徐々に製剤の改良や治療法の改善が図られ、有効性が向上し、使用し易くなった結果、現在ではC型慢性肝炎の第一選択薬として肝臓専門医では高く評価されるに至っている。

ところが、平成15年度のアンケート調査から得られた全国調査(節目検診、節目外検診)によると、HCV陽性で要精密検査者数20,364名のうち二次医療機関へ受診した者7,769名の中で、何らかの治療を受けた者の割合は24%であり、このうちIFN治療が行われた割合は13%であったと報告されている。約半数は専門医への受診をしておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられている⁵⁾。

現在われわれが行っている調査では、ある地域のHCV感染患者と医師を対象にアンケートを実施し、IFN療法が医療現場にどの程度普及してい

るのか、患者と医師とのIFN療法に対する認識はどの程度違いがあるのか、そしてあるべき治療と現実の間にギャップを生んでいる要因は何かを明らかにしようとしている。

本アンケート調査は現在実施中の段階にあるが、2006年1月6日までに回答の得られた患者および医師108例分のデータから、医療現場におけるIFN療法の実状の一部を紹介したい。

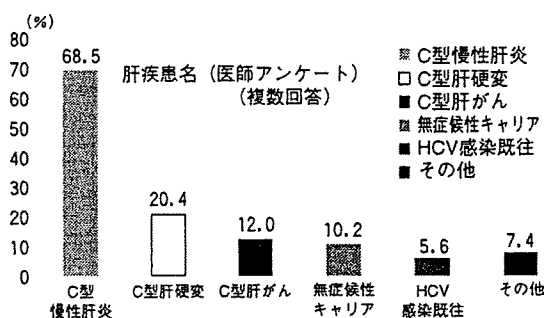
調査の対象と方法

ある地域の医療機関8施設(診療所7、病院1)において、通院患者の中でHCV感染者とその患者を診療している医師に対してそれぞれアンケート調査を実施した。

調査項目としては、患者、医師それぞれに、①患者背景、②IFN療法について、③IFN療法を行わなかった場合はその理由、などを尋ねている。

この度集計した段階では、対象患者108名の通院先は、診療所102名、病院6名であり、年代別では、約7割が60歳以上であった。図1に示すように、診断名はC型慢性肝炎が7割近くを占めていた。

図1 対象患者の診断名



2) 厚生労働省「C型肝炎について(一般的なQ & A)」(2003年8月)(改訂V版)

3) 厚生労働省「C型肝炎対策等の一層の推進について」(2005年8月2日)C型肝炎対策等に関する専門家会議

4) 節目外検診: 上記以外の節目検診の対象とならない者のうち、以下の人に対して実施する検診

- ・過去に肝機能異常を指摘されたことのある者
- ・広範な外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者
- ・基本健康診査の結果、ALT (GPT) 値により要指導とされた者

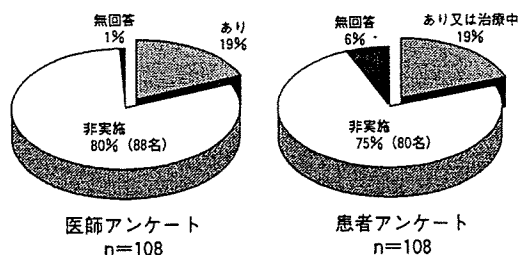
5) 沖田極「厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)肝炎ウイルス検診要精密検査者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査」

これまでの集計結果

(1) IFN 療法の実施状況

IFN 療法については、図 2 に示されるように、多くの患者で実施されていなかった。

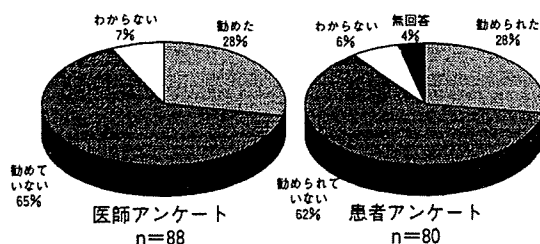
図 2 IFN 療法の実施状況



(2) IFN 療法の推奨について

多くの患者に IFN 療法は実施されていなかったが、背景にどのような経緯があったのだろうか。図 3 は、IFN 非実施患者に対する、医師から患者への IFN 療法の推奨状況を示したものである。これによると、6 割以上の患者に対し、医師は IFN 療法を勧めていなかった。

図 3 IFN 療法非実施患者への IFN 推奨状況



また、図 4 には、IFN 療法を受けていない患者が、IFN 療法を推奨された際にどのような判断をしたかを示している。ここでは、IFN 療法が勧められているにも拘らず、8 割を超える患者が受療を断っていた。なお、IFN 療法を受けた患者については医師からの推奨の有無を尋ねていないが、これらの患者は推奨を受けこの治療を受けるに至ったと考えられ、これを併せて集計すると、IFN 療法を

断った患者は、それを勧められた患者全体の 4 割強であった (図 5)。

図 4 IFN 療法推奨に対する患者の判断 (IFN 療法非実施患者のみ)

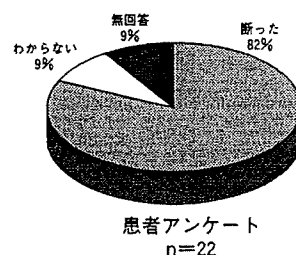
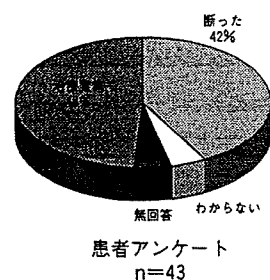


図 5 IFN 療法推奨に対する患者の判断 (IFN 療法実施者を含めた場合)



今後の集計・解析に向けて

以上はあくまで途中経過であり、今後回収が進む予定の病院 (専門医) による回答があまり反映されていない。しかし、現時点まで得られたデータからも IFN 療法を実施された患者は少ないこと、また多くの場合、医師からも勧められていないことが明らかになっている。今後さらに集計を進め、何故医師が IFN 療法を勧めなかったのか、何故患者は勧められても断ったのか、IFN 療法についての理解が医師と患者の双方において進んでいるのか、などについて、医師が専門医か一般医か、患者の診断名は何か、といった様々な属性別分析も加えることにより、解析していく。新しい医薬品や薬物療法が普及しにくい原因を考察し、その対応策について何らかの示唆が得られるのではないかと考える。

優れた薬物療法のさらなる普及をめざして
 —C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察—

長尾由実子	鈴木史雄
(久留米大学医学部	(医薬産業政策研究所 主任研究員)
消化器疾患情報講座 助教授)	野林晴彦
佐田通夫	(医薬産業政策研究所 前主任研究員)
(久留米大学医学部	川上裕
消化器疾患情報講座 教授)	(医薬産業政策研究所 前主任研究員)

医薬産業政策研究所
 リサーチペーパー・シリーズ
 No. 32
 (2006年8月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先:

長尾由実子
 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座
 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
 TEL: 0942-31-7902 FAX: 0942-31-7747
 URL: <http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/index.html>

鈴木史雄
 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所
 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1
 トリイ日本橋ビル 5F
 TEL: 03-5200-2681 FAX: 03-5200-2684
 E-mail: suzukifumio-opir@jpma.or.jp
 URL: <http://www.jpma.or.jp/opir/>

優れた薬物療法のさらなる普及をめざして
—C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察—

—目次—

—要旨—	1
第1章 はじめに（研究の背景・目的・先行研究）	3
第2章 調査概要	10
第3章 アンケート結果と解析	14
1. アンケート結果の概要	14
1.1. 医師アンケート	14
1.1.1. IFN治療の受療概況	14
1.1.2. IFN療法説明の実施状況	15
1.1.3. IFN療法説明の直近の実施時期	15
1.1.4. IFN療法の推奨状況	16
1.1.5. IFN療法説明有無別にみたIFN療法推奨状況	16
1.1.6. IFN療法非推奨例の患者背景	17
1.1.7. IFN治療の受療状況	18
1.1.8. IFN治療実施後の効果	18
1.2. 患者アンケート	19
1.2.1. IFN治療の受療概況	19
1.2.2. IFN療法説明の状況	20
1.2.3. IFN療法の推奨と患者の同意	20
1.2.4. IFN治療経験の有無	21
1.2.5. IFN治療に同意しなかった理由	22
1.3. 結果のまとめ	23
2. 患者通院先別集計結果（医師アンケート）	24
2.1. IFN治療の受療率	24
2.2. IFN治療の実施場所	25
2.3. IFN療法説明の実施状況	26
2.4. IFN療法の推奨状況	27
2.5. IFN療法を推奨しなかった患者の背景【診療所と病院の比較】	31
2.6. IFN療法を推奨しなかった理由【診療所】	32
2.7. 栄養指導の実施や民間薬・健康食品の服用状況について	33
2.8. 結果のまとめ【患者通院先別集計結果】	34

3. IFN治療に至らない理由の分析.....	35
3.1. 患者アンケートからみた分析.....	35
3.1.1. IFN治療に至らなかった過程.....	35
3.1.2. IFN治療に同意しなかった理由【診療所】.....	36
3.2. 患者と医師との認識の一致率からみた分析.....	37
3.2.1. IFN療法説明の有無に対する認識の一致率.....	37
3.2.2. IFN療法推奨の有無に対する認識の一致率.....	39
3.2.3. IFN治療に同意しなかった理由に対する認識の一致率.....	41
3.3. 結果のまとめ【IFN治療に至らない理由の分析】.....	42
 第4章 考察と提言	 43
 付表	 45
1. 医師用アンケート調査票	
2. 患者用アンケート調査票	
3. アンケート概略図・全体単純集計表	
4. 医師が IFN 療法を推奨しなかった「その他」の理由	
5. IFN 療法を推奨されたが受諾しなかった「その他」の理由	
6. 「その他」の肝臓病の診断名および合併症、IFN 療法を推奨した「その他」の理由	
7. アンケート自由回答	
8. アンケートデータ判別方針	