

## References

1. Lohmann V, Korner F, Koch J, *et al.* (1999) Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* **285**: 110–113.
2. Andino R, Rieckhof GE, Achacoso PL, Baltimore D. (1993) Poliovirus RNA synthesis utilizes an RNP complex formed around the 5'-end of viral RNA. *EMBO J* **12**: 3587–3598.
3. Collis PS, O'Donnell BJ, Barton DJ, *et al.* (1992) Replication of poliovirus RNA and subgenomic RNA transcripts in transfected cells. *J Virol* **66**: 6480–6488.
4. Hagino-Yamagishi K, Nomoto A. (1989) *In vitro* construction of poliovirus defective interfering particles. *J Virol* **63**: 5386–5392.
5. Kaplan G, Racaniello VR. (1988) Construction and characterization of poliovirus subgenomic replicons. *J Virol* **62**: 1687–1696.
6. Liljestrom P, Garoff H. (1991) A new generation of animal cell expression vectors based on the Semliki Forest virus replicon. *Biotechnology (NY)* **9**: 1356–1361.
7. Bredenbeek PJ, Frolov I, Rice CM, Schlesinger S. (1993) Sindbis virus expression vectors: packaging of RNA replicons by using defective helper RNAs. *J Virol* **67**: 6439–6446.
8. Johanning FW, Conry RM, LoBuglio AF, *et al.* (1995) A Sindbis virus mRNA polynucleotide vector achieves prolonged and high level heterologous gene expression *in vivo*. *Nucl Acids Res* **23**: 1495–1501.
9. Kamrud KI, Powers AM, Higgs S, *et al.* (1995) The expression of chloramphenicol acetyltransferase in mosquitoes and mosquito cells using a packaged Sindbis replicon system. *Exp Parasitol* **81**: 394–403.
10. Xiong C, Levis R, Shen P, *et al.* (1989) Sindbis virus: an efficient, broad host range vector for gene expression in animal cells. *Science* **243**: 1188–1191.
11. Khromykh AA, Westaway EG. (1997) Subgenomic replicons of the flavivirus Kunjin: construction and applications. *J Virol* **71**: 1497–1505.
12. McKnight KL, Lemon SM. (1996) Capsid coding sequence is required for efficient replication of human rhinovirus 14 RNA. *J Virol* **70**: 1941–1952.
13. Behrens SE, Grassmann CW, Thiel HJ, *et al.* (1998) Characterization of an autonomous subgenomic pestivirus RNA replicon. *J Virol* **72**: 2364–2372.

14. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. (2000) Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* **290**: 1972–1974.
15. Krieger N, Lohmann V, Bartenschlager R. (2001) Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. *J Virol* **75**: 4614–4624.
16. Lohmann V, Korner F, Dobierzewska A, Bartenschlager R. (2001) Mutations in hepatitis C virus RNAs conferring cell culture adaptation. *J Virol* **75**: 1437–1449.
17. Lohmann V, Hoffmann S, Herian U, *et al.* (2003) Viral and cellular determinants of hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *J Virol* **77**: 3007–3019.
18. Yi M, Lemon SM. (2004) Adaptive mutations producing efficient replication of genotype 1a hepatitis C virus RNA in normal Huh7 cells. *J Virol* **78**: 7904–7915.
19. Ali S, Pellerin C, Lamarre D, Kukolj G. (2004) Hepatitis C virus subgenomic replicons in the human embryonic kidney 293 cell line. *J Virol* **78**: 491–501.
20. Kato T, Date T, Miyamoto M, *et al.* (2005) Nonhepatic cell lines HeLa and 293 support efficient replication of the hepatitis C virus genotype 2a subgenomic replicon. *J Virol* **79**: 592–596.
21. Kato N, Sugiyama K, Namba K, *et al.* (2003) Establishment of a hepatitis C virus subgenomic replicon derived from human hepatocytes infected *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* **306**: 756–766.
22. Zhu Q, Guo JT, Seeger C. (2003) Replication of hepatitis C virus subgenomes in nonhepatic epithelial and mouse hepatoma cells. *J Virol* **77**: 9204–9210.
23. Pietschmann T, Lohmann V, Kaul A, *et al.* (2002) Persistent and transient replication of full-length hepatitis C virus genomes in cell culture. *J Virol* **76**: 4008–4021.
24. Rijnbrand R, Bredenbeek PJ, Haasnoot PC, *et al.* (2001) The influence of downstream protein-coding sequence on internal ribosome entry on hepatitis C virus and other flavivirus RNAs. *RNA* **7**: 585–597.
25. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, Bartenschlager R. (2001) Sequences in the 5′ nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol* **75**: 12047–12057.
26. Ito T, Lai MM. (1999) An internal polypyrimidine-tract-binding protein-binding site in the hepatitis C virus RNA attenuates translation, which is relieved by the 3′-untranslated sequence. *Virology* **254**: 288–296.

27. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, *et al.* (1997) Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* **277**: 570–574.
28. Tanaka T, Kato N, Cho M-J, Shimotohno K. (1995) A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. *Biochem Biophys Res Commun* **215**: 744–749.
29. Yi M, Lemon SM. (2003) 3'-nontranslated RNA signals required for replication of hepatitis C virus RNA. *J Virol* **77**: 3557–3568.
30. Friebe P, Bartenschlager R. (2002) Genetic analysis of sequences in the 3' nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *J Virol* **76**: 5326–5338.
31. Jin L, Peterson DL. (1995) Expression, isolation, and characterization of the hepatitis C virus ATPase/RNA helicase. *Arch Biochem Biophys* **323**: 47–53.
32. Kim DW, Gwack Y, Han JH, Choe J. (1995) C-terminal domain of the hepatitis C virus NS3 protein contains an RNA helicase activity. *Biochem Biophys Res Commun* **215**: 160–166.
33. Suzich JA, Tamura JK, Palmer-Hill F, *et al.* (1993) Hepatitis C virus NS3 protein polynucleotide-stimulated nucleoside triphosphatase and comparison with the related pestivirus and flavivirus enzymes. *J Virol* **67**: 6152–6158.
34. Tai CL, Chi WK, Chen DS, Hwang LH. (1996) The helicase activity associated with hepatitis C virus nonstructural protein 3 (NS3). *J Virol* **70**: 8477–8484.
35. Tai CL, Pan WC, Liaw SH, *et al.* (2001) Structure-based mutational analysis of the hepatitis C virus NS3 helicase. *J Virol* **75**: 8289–8297.
36. Wolk B, Sansonno D, Krausslich HG, *et al.* (2000) Subcellular localization, stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines. *J Virol* **74**: 2293–2304.
37. Barbato G, Cicero DO, Nardi MC, *et al.* (1999) The solution structure of the N-terminal proteinase domain of the hepatitis C virus (HCV) NS3 protein provides new insights into its activation and catalytic mechanism. *J Mol Biol* **289**: 371–384.
38. Tanji Y, Hijikata M, Satoh S, *et al.* (1995) Hepatitis C virus-encoded nonstructural protein NS4A has versatile functions in viral protein processing. *J Virol* **69**: 1575–1581.
39. Hugle T, Fehrman F, Bieck E, *et al.* (2001) The hepatitis C virus non-structural protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein. *Virology* **284**: 70–81.

40. Kim JE, Song WK, Chung KM, *et al.* (1999) Subcellular localization of hepatitis C viral proteins in mammalian cells. *Arch Virol* **144**: 329–343.
41. Lundin M, Monne M, Widell A, *et al.* (2003) Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B. *J Virol* **77**: 5428–5438.
42. Selby MJ, Choo Q-L, Berger K, *et al.* (1993) Expression, identification and subcellular localization of the proteins encoded by the hepatitis C viral genome. *J Gen Virol* **74**: 1103–1113.
43. Florese RH, Nagano-Fujii M, Iwanaga Y, *et al.* (2002) Inhibition of protein synthesis by the nonstructural proteins NS4A and NS4B of hepatitis C virus. *Virus Res* **90**: 119–131.
44. Kato J, Kato N, Yoshida H, *et al.* (2002) Hepatitis C virus NS4A and NS4B proteins suppress translation *in vivo*. *J Med Virol* **66**: 187–199.
45. Piccininni S, Varaklioti A, Nardelli M, *et al.* (2002) Modulation of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase activity by the non-structural (NS) 3 helicase and the NS4B membrane protein. *J Biol Chem* **277**: 45670–45679.
46. Egger D, Wolk B, Gosert R, *et al.* (2002) Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* **76**: 5974–5984.
47. Gosert R, Egger D, Lohmann V, *et al.* (2003) Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. *J Virol* **77**: 5487–5492.
48. Shi ST, Lee KJ, Aizaki H, *et al.* (2003) Hepatitis C virus RNA replication occurs on a detergent-resistant membrane that cofractionates with caveolin-2. *J Virol* **77**: 4160–4168.
49. Gao L, Aizaki H, He JW, Lai MM. (2004) Interactions between viral nonstructural proteins and host protein hVAP-33 mediate the formation of hepatitis C virus RNA replication complex on lipid raft. *J Virol* **78**: 3480–3488.
50. Pawlotsky JM, Germanidis G. (1999) The non-structural 5A protein of hepatitis C virus. *J Viral Hepat* **6**: 343–356.
51. Coito C, Diamond DL, Neddermann P, *et al.* (2004) High-throughput screening of the yeast kinome: identification of human serine/threonine protein kinases that phosphorylate the hepatitis C virus NS5A protein. *J Virol* **78**: 3502–3513.
52. Ide Y, Tanimoto A, Sasaguri Y, Padmanabhan R. (1997) Hepatitis C virus NS5A protein is phosphorylated *in vitro* by a stably bound protein

- kinase from HeLa cells and by cAMP-dependent protein kinase A-alpha catalytic subunit. *Gene* 201: 151-158.
53. Kim J, Lee D, Choe J. (1999) Hepatitis C virus NS5A protein is phosphorylated by casein kinase II. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 777-781.
  54. Reed KE, Gorbalenya AE, Rice CM. (1998) The NS5A/NS5 proteins of viruses from three genera of the family flaviviridae are phosphorylated by associated serine/threonine kinases. *J Virol* 72: 6199-6206.
  55. Brass V, Bieck E, Montserret R, *et al.* (2002) An amino-terminal amphipathic alpha-helix mediates membrane association of the hepatitis C virus nonstructural protein 5A. *J Biol Chem* 277: 8130-8139.
  56. Shimakami T, Hijikata M, Luo H, *et al.* (2004) Effect of interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus RNA replication with the hepatitis C virus replicon. *J Virol* 78: 2738-2748.
  57. Gale MJ, Jr., Korth MJ, Katze MG. (1998) Repression of the PKR protein kinase by the hepatitis C virus NS5A protein: a potential mechanism of interferon resistance. *Clin Diagn Virol* 10: 157-162.
  58. Gale MJ, Jr., Korth MJ, Tang NM, *et al.* (1997) Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology* 230: 217-227.
  59. Al RH, Xie Y, Wang Y, Hagedorn CH. (1998) Expression of recombinant hepatitis C virus non-structural protein 5B in *Escherichia coli*. *Virus Res* 53: 141-149.
  60. Behrens S-E, Tomei L, DeFrancesco R. (1996) Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *EMBO J* 15: 12-22.
  61. Ishii K, Tanaka Y, Yap CC, *et al.* (1999) Expression of hepatitis C virus NS5B protein: characterization of its RNA polymerase activity and RNA binding. *Hepatology* 29: 1227-1235.
  62. Lohmann V, Korner F, Herian U, Bartenschlager R. (1997) Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity. *J Virol* 71: 8416-8428.
  63. Oh JW, Ito T, Lai MM. (1999) A recombinant hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase capable of copying the full-length viral RNA. *J Virol* 73: 7694-7702.
  64. Yamashita T, Kaneko S, Shirota Y, *et al.* (1998) RNA-dependent RNA polymerase activity of the soluble recombinant hepatitis C virus

- NS5B protein truncated at the C-terminal region. *J Biol Chem* **273**: 15479–15486.
65. Ago H, Adachi T, Yoshida A, *et al.* (1999) Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Structure Fold Des* **7**: 1417–1426.
  66. Bressanelli S, Tomei L, Roussel A, *et al.* (1999) Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 13034–13039.
  67. Lesburg CA, Cable MB, Ferrari E, *et al.* (1999) Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site. *Nat Struct Biol* **6**: 937–943.
  68. Ivashkina N, Wolk B, Lohmann V, *et al.* (2002) The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase membrane insertion sequence is a transmembrane segment. *J Virol* **76**: 13088–13093.
  69. Lee KJ, Choi J, Ou JH, Lai MM. (2004) The C-terminal transmembrane domain of hepatitis C virus (HCV) RNA polymerase is essential for HCV replication *in vivo*. *J Virol* **78**: 3797–3802.
  70. Restrepo-Hartwig MA, Ahlquist P. (1996) Brome mosaic virus helicase- and polymerase-like proteins colocalize on the endoplasmic reticulum at sites of viral RNA synthesis. *J Virol* **70**: 8908–8916.
  71. Schaad MC, Jensen PE, Carrington JC. (1997) Formation of plant RNA virus replication complexes on membranes: role of an endoplasmic reticulum-targeted viral protein. *EMB J* **16**: 4049–4059.
  72. van der Meer Y, van Tol H, Locker JK, Snijder EJ. (1998) ORF1a-encoded replicase subunits are involved in the membrane association of the arterivirus replication complex. *J Virol* **72**: 6689–6698.
  73. Shi ST, Schiller JJ, Kanjanahaluethai A, *et al.* (1999) Colocalization and membrane association of murine hepatitis virus gene 1 products and De novo-synthesized viral RNA in infected cells. *J Virol* **73**: 5957–5969.
  74. Froshauer S, Kartenbeck J, Helenius A. (1988) Alphavirus RNA replicase is located on the cytoplasmic surface of endosomes and lysosomes. *J Cell Biol* **107**: 2075–2086.
  75. Pfeifer U, Thomssen R, Legler K, *et al.* (1980) Experimental non-A, non-B hepatitis: four types of cytoplasmic alteration in hepatocytes of infected chimpanzees. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* **33**: 233–243.
  76. Aizaki H, Lee KJ, Sung VM, *et al.* (2004) Characterization of the hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipid rafts. *Virology* **324**: 450–461.

77. Ali N, Tardif KD, Siddiqui A. (2002) Cell-free replication of the hepatitis C virus subgenomic replicon. *J Virol* 76: 12001–12007.
78. Hardy RW, Marcotrigiano J, Blight KJ, *et al.* (2003) Hepatitis C virus RNA synthesis in a cell-free system isolated from replicon-containing hepatoma cells. *J Virol* 77: 2029–2037.
79. Lai VC, Dempsey S, Lau JY, *et al.* (2003) *In vitro* RNA replication directed by replicase complexes isolated from the subgenomic replicon cells of hepatitis C virus. *J Virol* 77: 2295–2300.
80. Miyanari Y, Hijikata M, Yamaji M, *et al.* (2003) Hepatitis C virus non-structural proteins in the probable membranous compartment function in viral genome replication. *J Biol Chem* 278: 50301–50308.
81. Waris G, Sarker S, Siddiqui A. (2004) Two-step affinity purification of the hepatitis C virus ribonucleoprotein complex. *RNA* 10: 321–329.
82. Simons K, Ikonen E. (1997) Functional rafts in cell membranes. *Nature* 387: 569–572.
83. Simons K, Ikonen E. (2000) How cells handle cholesterol. *Science* 290: 1721–1726.
84. Simons K, Toomre D. (2000) Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1: 31–39.
85. Barman S, Ali A, Hui EK, *et al.* (2001) Transport of viral proteins to the apical membranes and interaction of matrix protein with glycoproteins in the assembly of influenza viruses. *Virus Res* 77: 61–69.
86. Scheiffele P, Rietveld A, Wilk T, Simons K. (1999) Influenza viruses select ordered lipid domains during budding from the plasma membrane. *J Biol Chem* 274: 2038–2044.
87. Zhang J, Pekosz A, Lamb RA. (2000) Influenza virus assembly and lipid raft microdomains: a role for the cytoplasmic tails of the spike glycoproteins. *J Virol* 74: 4634–4644.
88. Ding L, Derdowski A, Wang JJ, Spearman P. (2003) Independent segregation of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein complexes and lipid rafts. *J Virol* 77: 1916–1926.
89. Manes S, del Real G, Lacalle RA, *et al.* (2000) Membrane raft microdomains mediate lateral assemblies required for HIV-1 infection. *EMBO Rep* 1: 190–196.
90. Ono A, Freed EO. (2001) Plasma membrane rafts play a critical role in HIV-1 assembly and release. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13925–13930.
91. Bavari S, Bosio CM, Wiegand E, *et al.* (2002) Lipid raft microdomains: a gateway for compartmentalized trafficking of Ebola and Marburg viruses. *J Exp Med* 195: 593–602.

92. Stuart AD, Eustace HE, McKee TA, Brown TD. (2002) A novel cell entry pathway for a DAF-using human enterovirus is dependent on lipid rafts. *J Virol* 76: 9307–9322.
93. Narayan S, Barnard RJ, Young JA. (2003) Two retroviral entry pathways distinguished by lipid raft association of the viral receptor and differences in viral infectivity. *J Virol* 77: 1977–1983.
94. Ashbourne Excoffon KJ, Moninger T, Zabner J. (2003) The coxsackie B virus and adenovirus receptor resides in a distinct membrane microdomain. *J Virol* 77: 2559–2567.
95. Brown DA, Rose JK. (1992) Sorting of GPI-anchored proteins to glycolipid-enriched membrane subdomains during transport to the apical cell surface. *Cell* 68: 533–544.
96. Hijikata M, Mizushima H, Tanji Y, *et al.* (1993) Proteolytic processing and membrane association of putative nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10773–10777.
97. Mottola G, Cardinali G, Ceccacci A, *et al.* (2002) Hepatitis C virus nonstructural proteins are localized in a modified endoplasmic reticulum of cells expressing viral subgenomic replicons. *Virology* 293: 31–43.
98. Tu H, Gao L, Shi ST, *et al.* (1999) Hepatitis C virus RNA polymerase and NS5A complex with a SNARE-like protein. *Virology* 263: 30–41.
99. Pietschmann T, Lohmann V, Rutter G, *et al.* (2001) Characterization of cell lines carrying self-replicating hepatitis C virus RNAs. *J Virol* 75: 1252–1264.
100. Choi J, Lee KJ, Zheng Y, *et al.* (2004) Reactive oxygen species suppress hepatitis C virus RNA replication in human hepatoma cells. *Hepatology* 39: 81–89.
101. Dimitrova M, Imbert I, Kieny MP, Schuster C. (2003) Protein-protein interactions between hepatitis C virus nonstructural proteins. *J Virol* 77: 5401–5414.
102. Tan SL, Nakao H, He Y, *et al.* (1999) NS5A, a nonstructural protein of hepatitis C virus, binds growth factor receptor-bound protein 2 adaptor protein in a Src homology 3 domain/ligand-dependent manner and perturbs mitogenic signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5533–5538.
103. Ghosh AK, Majumder M, Steele R, *et al.* (2000) Hepatitis C virus NS5A protein modulates transcription through a novel cellular transcription factor SRCAP. *J Biol Chem* 275: 7184–7188.
104. Chung KM, Lee J, Kim JE, *et al.* (2000) Nonstructural protein 5A of hepatitis C virus inhibits the function of karyopherin beta3. *J Virol* 74: 5233–5241.



105. Goh PY, Tan YJ, Lim SP, *et al.* (2004) Cellular RNA helicase p68 relocalization and interaction with the hepatitis C virus (HCV) NS5B protein and the potential role of p68 in HCV RNA replication. *J Virol* **78**: 5288–5298.
106. Hahm B, Kim YK, Kim JH, *et al.* (1998) Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L interacts with the 3'-border of the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus. *J Virol* **72**: 8782–8788.
107. Fukushi S, Okada M, Kageyama T, *et al.* (1999) Specific interaction of a 25-kilodalton cellular protein, a 40S ribosomal subunit protein, with the internal ribosome entry site of hepatitis C virus genome. *Virus Genes* **19**: 153–161.
108. Kruger M, Beger C, Li QX, *et al.* (2000) Identification of eIF2Bgamma and eIF2gamma as cofactors of hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation using a functional genomics approach. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**: 8566–8571.
109. Kurilla MG, Cabradilla CD, Holloway BP, Keene JD. (1984) Nucleotide sequence and host La protein interactions of rabies virus leader RNA. *J Virol* **50**: 773–778.
110. Kurilla MG, Keene JD. (1983) The leader RNA of vesicular stomatitis virus is bound by a cellular protein reactive with anti-La lupus antibodies. *Cell* **34**: 837–845.
111. Wilusz J, Kurilla MG, Keene JD. (1983) A host protein (La) binds to a unique species of minus-sense leader RNA during replication of vesicular stomatitis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **80**: 5827–5831.
112. Ali N, Pruijn GJ, Kenan DJ, *et al.* (2000) Human La antigen is required for the hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation. *J Biol Chem* **275**: 27531–27540.
113. Hellen CU, Pestova TV, Wimmer E. (1994) Effect of mutations downstream of the internal ribosome entry site on initiation of poliovirus protein synthesis. *J Virol* **68**: 6312–6322.
114. Venkatramana M, Ray PS, Chadda A, Das S. (2003) A 25 kDa cleavage product of polypyrimidine tract binding protein (PTB) present in mouse tissues prevents PTB binding to the 5'-untranslated region and inhibits translation of hepatitis A virus RNA. *Virus Res* **98**: 141–149.
115. Ali N, Siddiqui A. (1995) Interaction of polypyrimidine tract-binding protein with the 5' noncoding region of the hepatitis C virus RNA genome and its functional requirement in internal initiation of translation. *J Virol* **69**: 6367–6375.

116. Ito T, Lai MM. (1997) Determination of the secondary structure of and cellular protein binding to the 3'-untranslated region of the hepatitis C virus RNA genome. *J Virol* **71**: 8698-8706.
117. Murakami K, Abe M, Kageyama T, *et al.* (2001) Down-regulation of translation driven by hepatitis C virus internal ribosomal entry site by the 3' untranslated region of RNA. *Arch Virol* **146**: 729-741.
118. Tsuchihara K, Tanaka T, Hijikata M, *et al.* (1997) Specific interaction of polypyrimidine tract-binding protein with the extreme 3'-terminal structure of the hepatitis C virus genome, the 3'X. *J Virol* **71**: 6720-6726.
119. Kim JH, Paek KY, Ha SH, *et al.* (2004) A cellular RNA-binding protein enhances internal ribosomal entry site-dependent translation through an interaction downstream of the hepatitis C virus polyprotein initiation codon. *Mol Cell Biol* **24**: 7878-7890.
120. Zhang J, Yamada O, Sakamoto T, *et al.* (2004) Down-regulation of viral replication by adenoviral-mediated expression of siRNA against cellular cofactors for hepatitis C virus. *Virology* **320**: 135-143.
121. Lai MM. (1998) Cellular factors in the transcription and replication of viral RNA genomes: a parallel to DNA-dependent RNA transcription. *Virology* **244**: 1-12.
122. Manie SN, Debreyne S, Vincent S, Gerlier D. (2000) Measles virus structural components are enriched into lipid raft microdomains: a potential cellular location for virus assembly. *J Virol* **74**: 305-311.

## C型肝炎

## C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果は肥満ないし脂肪肝の存在で影響されるか？

酒井明人・金子周一

## 肥満あるいは脂肪肝はC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果に影響を与えるか？

近年肝疾患領域では非アルコール性脂肪肝炎と肥満あるいはメタボリックシンドロームとの関連が話題であるが、C型慢性肝炎においてもメタボリックシンドロームの合併が肝線維化、肝発癌、予後に影響を与えるのではないかと関心が集まっている。インターフェロン治療においても肥満、

脂肪肝の存在自体が効果に影響を与えるのか、体重別に用量が設定されているリバビリンやペグインターフェロンでも影響があるのか興味を持たれる。この命題についてエビデンスがあるのかSVR (sustained virological response) を主に検討した。

## C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と肥満、脂肪肝についてのrandomized controlled trial (RCT)

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療に関して肥満あるいは脂肪肝を規定因子として治療法（投与量，投与期間など）を変えるRCTは存在

しない。また肥満，脂肪肝に介入を行ってからインターフェロン治療を行うようなRCTも存在しない。

## C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療への肥満、脂肪肝の影響の報告

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療には多数のrandomized controlled trialがあり、その中でSVRに影響を与えた因子解析で肥満，脂肪肝を検討しているものを表1に示した。

初回治療を対象としたIFN  $\alpha$  2aとPeg-IFN  $\alpha$  2aを比較した2報告では文献1) で体表面積が小さい症例で統計学的に有意に著効が多かったが、文献2) では有意ではなかった。体重は両報告とも有意な因子でなかった。文献3, 4) は初回治療を対象としたIFN  $\alpha$  2bとIFN  $\alpha$  2b/リバビリン併用療法の比較で体重ではSVRに差がないとしている。これらの報告ではリバビリンは体重別設定であり、IFN  $\alpha$  2bとIFN  $\alpha$  2b/リバビリン併用療法それぞれの群での体重に関する解析は行っていない。IFN  $\alpha$ /リバビリン併用療法とPeg-IFN  $\alpha$ /リ

バビリン併用療法の2つのRCTでは文献5) が体重にあわせたPeg-IFN  $\alpha$  2b投与を行い、文献6) が固定用量のPeg-IFN  $\alpha$  2aを投与している。文献5) では体重が軽いほどSVRが多かったが、1つのアームでリバビリン 800mgに固定されている影響が大きく、体重当たりのリバビリン量を補正すると体重はSVRに影響がなかった。一方、文献6) では体重がSVRに影響を与えた。文献7) は再治療を対象としたIFN  $\alpha$  2bとIFN  $\alpha$  2b/リバビリン併用療法の比較、文献8) は肝硬変を対象としたIFN  $\alpha$  2aとPeg-IFN  $\alpha$  2aの比較であるが、いずれも体重はSVRに有意な影響がなかった。これらすべての文献は体重，体表面積に関する因子解析でbody mass index (BMI) や脂肪肝 (steatosis) については論じていない。文献自体は

●C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療のRCTで因子解析された肥満・脂肪肝の影響 (表1)

報告者/報告年	文献	症例数	対象	genotype	IFN	治療期間	SVRと肥満	SVRと脂肪肝
Zeuzem S 2000	1)	531	初回	1 = 329 2 = 59 3 = 131 other = 12	IFN $\alpha$ 2a 6MU TIW Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW	48週	体重 (85kg 以上 vs 以下) は有意差なし 体表面積 (2平方m 以上 vs 以下) は有意 p < 0.001	N.M
Pockros PJ 2004	2)	639	初回	1 = 424 2 = 76 3 = 117 other = 22	IFN $\alpha$ 2a 3MU TIW Peg-IFN $\alpha$ 2a 135 $\mu$ g QW Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW	48週	体重は有意差なし	N.M
McHutchison JG 1998	3)	912	初回	1 = 659 2 = 147 3 = 94 other = 12	IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW + Rib (下記) (BW : 75kg 以上 Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	24 または 48週	体重は有意差なし	N.M
Poynard T 1998	4)	832	初回	1 = 488 2/3 = 297 other = 47	IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW + Rib (下記) (BW : 75kg 以上 Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	48週 24 または 48週	体重は有意差なし	N.M
Manns MP 2001	5)	1,530	初回	1 = 1,040 2/3 = 448 other = 44	Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg QW + Rib 800mg Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\rightarrow$ 0.5 $\mu$ g/kg QW + Rib (下記) IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW + Rib (下記) (BW : 75kg 以上 Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	48週	体重が軽いほど著効が多い。 p < 0.0001 ribavirin を体重で補正後 は体重は有意差なし	N.M
Fried MW 2002	6)	1,121	初回	1 = 728 2 = 152 3 = 202 other = 39	Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW + Rib (下記) Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW + Rib (BW : 75kg 以上 Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	48週	体表面積 (2平方m 以上 vs 以下) は有意差なし 体重 (75kg 以上 vs 以下) は有意 OR 1.27, p = 0.002	N.M
Davis GL 1998	7)	345	再治療	1 = 129 2 = 59 3 = 85 other = 9	IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW + Rib (下記) (BW : 75kg 以上 Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	24週	体重は有意差なし	N.M
Heathcote EJ 2000	8)	271	肝硬変	1 = 153 1 以外 = 118	IFN $\alpha$ 2a 6MU TIW Peg-IFN $\alpha$ 2a 90 $\mu$ g QW Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW	48週	体重は有意差なし	N.M

MU : mega unit, TIW : three times weekly, QW : once weekly, Rib : ribavirin, N.M : not mention

RCTでエビデンスレベルIIであるが、インターフェロン治療への肥満の与える影響のエビデンスレベルはIVである。

さらにコホート研究, 症例対象研究としてobese, body weight, steatosisをキーワードにインターフェロン治療を検索した。主な研究を表2に示す。文献13, 14, 17, 19)がコホート研究, 文献9~12, 18, 19)が症例対象研究である。文献11)は

文献5)のサブ解析で内容が重複する。文献9)は37例にIFN $\alpha$ 単独療法でSVR例では有意に体重が低いことを報告し, 文献10)は本邦の報告でgenotype 2aに対してのIFN $\alpha$ または $\beta$ 単独療法において体重では有意差はないが, 肝steatosisが中等度以上では有意にSVR率が低いことを示した。文献11~19)はリバビリン併用療法に関する報告でBMI, 脂肪肝の存在が有意にインターフェロン治

## ●C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療への肥満・脂肪肝の影響に関する報告(表2)

報告者/報告年	研究種別	症例数	genotype	IFN	治療期間	SVRと肥満	SVRと脂肪肝
Lam NP 1994	9)	37		IFN $\alpha$ 3MU TIW	24週	SVR 平均体重: 73kg vs non-SVR 平均体重: 91kg p=0.008	有意差なし
Akuta N <sup>-</sup> 2002	10)	394 初回	2a=394	IFN $\alpha$ または IFN $\beta$	平均24週	BMIは有意差なし 体表面積は有意差なし	中等度以上あり OR 0.34 p=0.0186
Poynard T 2003	11)	1,428 初回	1=68% 2/3=30% other=2%	Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg QW+Rib 800mg Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\rightarrow$ 0.5 $\mu$ g/kg QW+Rib (下記) IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW+Rib (下記) (BW: 75kg以上Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	48週	SVR: BMI 27以上51%, 未満58%, p=0.02	ありOR 0.48 p<0.001
Bressler BL 2003	12)	174 初回	1=93 other=81	IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW IFN $\alpha$ 2b 3MU TIW+Rib Peg-IFN $\alpha$ 2a 90~180 $\mu$ g QW	N.M	BMI > 30kg/m <sup>2</sup> OR 0.238 p<0.05	steatosis あり p<0.05
D'Souza R 2005	13)	52 初回	1/2=32 3=20	Peg-IFN $\alpha$ /Rib	N.M	SVR 平均 BMI: 26 vs non-SVR 平均 BMI: 27 p=0.005	none 55.6% (5/9例) mild 56.3% (18/32例) moderate 50.0% (5/10例) p=1.00
Romero-Gomez M 2005	14)	159	1=113 other=46	Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW +Rib Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg QW+Rib	48週	SVR 平均 BMI: 25.4 vs non-SVR 平均 BMI: 27.1 p=0.027	あり18% なし54%
Walsh MJ 2006	15)	145 初回	1/4=66 2/3=79	IFN $\alpha$ +/- Rib Peg-IFN $\alpha$ +/- Rib	N.M	肥満: BMI 30(白人), 25 (東洋人)以上 OR3.9, p= 0.01(全体) 肥満SVR8%(1/12例), 非肥満SVR53.7%(29/ 54), p=0.004 (type 1/4)	あり66% (56/85例) なし60% (36/60例) 有意差なし
Yaginuma R 2006	16)	80	1=67 2=13	IFN $\alpha$ 2b 10MU TIW+ Rib (下記) (BW: 60kg以上Rib 800mg, 未満600mg)	24週	N.M	non-SVR OR 1.832 p=0.037
Camma C 2006	17)	291 初回	1=291	Peg-IFN $\alpha$ 2b 100 $\rightarrow$ 50 $\mu$ g/kg QW+Rib (下記) IFN $\alpha$ 2b 6MU TIW+Rib (下記) (BW: 75kg以上Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	48週	体重(70kg以上/以下)は 有意差なし BMI(25以上/以下)は有 意差なし	あり25% (44/178例) なし50% (67/133例) p=0.001
Tarantino G 2006	18)	80 初回	1=80	Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg QW +Rib 800~1,200mg	48週	SVR 平均 BMI: 26.5 vs non-SVR 平均 BMI: 29.2, p=0.038 SVR 平均腹囲(男): 100cm vs non-SVR: 106cm, p=0.000 SVR 平均腹囲(女): 91cm vs non-SVR: 95cm, p=0.000	あり24% (7/29例) なし64% (33/51例) p=0.000

(表2) つづき

報告者/報告年	文献	症例数	genotype	IFN	治療期間	SVRと肥満	SVRと脂肪肝
Jian Wu Y 2006	19)	98	1=167	Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g QW + Rib (下記) (BW : 75kg 以上 Rib 1,200mg, 未満1,000mg)	48週 (type 1) 24週 (type 2/3)	SVR 平均 BMI : 22.8 vs non-SVR 平均 BMI : 26.4, p=0.011	あり 29% (4/14例) なし 62% (52/84例) p=0.020

MU : mega unit, TIW : three times weekly, QW : once weekly, Rib : ribavirin, OR : Odds ratio, N.M : not mention

療効果を低下させると報告したものが6編, BMIが効果を低下させるが脂肪肝では有意差がなかったのが2編, 脂肪肝のみに言及していたのが1編である. 文献11, 17) は200例を越えているが, この2編ではBMIの影響はないか, 他の症例数の少ない報告のBMIの影響に比べ低く出ており, 体重別用量が設定されているリバビリン併用療法では影響はないのかも知れない. また脂肪肝に関して

も肝脂肪化との関連がいわれている genotype 3 症例を含む割合や, それぞれの報告での脂肪肝症例の割合が報告される国により異なる. また脂肪肝の程度の評価法も統一されておらずエビデンスレベルは低いといわざるをえない. さらに体格の異なる日本人にそのエビデンスを当てはめるのは困難である.

### 現時点におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果への肥満ないし脂肪肝の影響の考え方

- 肥満, 脂肪肝がインターフェロン治療効果に影響を与えるかについて十分なエビデンスはない.
- インターフェロン単独療法では体重が, 体重で用量の設定されるリバビリン併用療法では肥満, 脂肪肝が治療効果に影響を与える弱い可能性がある.
- 肥満, 脂肪肝を伴ったC型慢性肝炎症例に対するインターフェロン治療において肥満, 脂肪肝を治療することにより治療効果が上がるかは検討されていない.

酒井明人 金子周一

## はじめに

本邦では新規のHBV, HCV感染患者は稀となった一方, 約350万人いると推定されているウイルスキャリアは高齢化の一途をたどっている。高齢肝疾患患者は進行した肝疾患を背景の場合が多く<sup>1)</sup>, 肝硬変や肝癌症例が多いことが問題となっている。また近年肝癌に対するラジオ波焼灼術, 進行肝癌に対する動注化学療法<sup>2)</sup>の進歩があり, 地域の肝疾患診療拠点病院である当院にはこのような治療を求める患者紹介が増加している。

また肝硬変の成因として1980年に報告されているNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)<sup>2)</sup>が近年注目を集めており, HCVの発見以後非B非C型としていた症例にも新たな光が当てられている。

このように治療, 診断の進歩に伴い肝疾患診療拠点病院に入院する肝硬変症例も成因, 並存合併症などが変化していることが考えられる。今回過去10年間の当科に入院した肝硬変症例を対象に各種検討を加えたので報告する。

## 対象と方法

1997年11月から2007年10月末日の10年間に当科に入院し臨床的に肝硬変と診断したのべ2,037例中, 初回入院459例(男293例, 女166例), 平均年齢63.8 ± 10.8歳を対象とし, 本パネルの成因分類に従い13カテゴリーに分類した。成因別に臨床像, 肝癌の合併率や, 累積発生率, 生存率について比較検討した。

金沢大学附属病院 消化器内科

## 成績

## 1. 成因別頻度(表1)

今回対象の1997年11月から2007年10月末日までの10年間に当科に初回入院した肝硬変症例と第2回肝臓学会大会で報告したうち, HCV抗体測定が可能となった1991年から1997年までの8年間の成因別頻度<sup>3)</sup>を表1に示す。便宜的に前回報告時に非B非C型としていたものを今回のNASH, 原因不明欄に位置している。B型肝炎硬変が17.4%, C型肝炎硬変が61.6%, B+C型肝炎硬変0.7%と肝炎ウイルス関連で約8割を占めており, この割合はHCV抗体測定可能となった1991年から1997年の当科の集計と変化はなかった。NASH症例と原因不明を合わせて4.8%であり, 前回非B非C型とされた症例の割合と変化はなかった。

表1 肝硬変の成因別分類

分類	91-97		97.11月-07.10月	
	n=345	(%)	n=459	(%)
B型	60	(17.4%)	80	(17.4%)
C型	210	(60.9%)	283	(61.6%)
B+C型	13	(3.7%)	3	(0.7%)
アルコール性	31	(9.0%)	49	(10.8%)
PBC	8	(2.3%)	14	(3.0%)
胆汁うっ滞	1	(0.3%)	2	(0.4%)
AIH	4	(1.2%)	3	(0.7%)
代謝性	1	(0.3%)	2	(0.4%)
うっ血性	4	(1.2%)	0	(0%)
寄生虫感染	0	(0%)	0	(0%)
その他	0	(0%)	1	(0.2%)
NASH	13	(3.7%)	13	(2.8%)
原因不明			9	(2.0%)

## 2. 成因別頻度と肝癌合併率の推移 (図1)

各年ごとの成因別頻度, 全体の肝硬変症例数および肝細胞癌合併率を示す. B型肝硬変は10~20%, C型肝硬変は60~70%, アルコール性は10~20%で推移していて変わらないが, 2004年からの過去3年間はB型肝硬変が20%が続き, アルコール性は10%のままである. 入院症例数および肝細胞癌合併率をみるとこの時期より初回肝硬変入院症例数が著明に増え, 肝細胞癌合併率も増加していることより, 肝細胞癌の治療を必要とするウイルス性肝硬変症例の紹介が増加しているためと考えられる. NASHについては各年に1~2症例にとどまっており増加傾向は認められなかった.

## 3. 臨床像の比較 (表2)

前述のごとく当科の地域における性質上, 肝細胞癌合併症例の紹介が多く含まれているためデータにバイアスがあることを改めて述べておく. 表2に症例数の多いB型, C型, アルコール性, PBC, NASH および原因不明症例の臨床像を示す. C型肝硬変の平均年齢は  $66.4 \pm 9.3$  歳で, B型肝硬変, アルコール性, PBC に比べて有意に高齢

であった. これは肝細胞癌合併率が高いことを考慮して, これを除いた症例で比較しても同様であった. NASHの平均年齢  $66.9 \pm 8.1$  歳もB型, アルコール性に比べて有意に高齢であった. また1991年から1997年の報告ではB型肝硬変  $56.3 \pm 11.4$  歳, C型肝硬変  $61.3 \pm 9.0$  歳, アルコール性  $53.2 \pm 9.6$  歳であり<sup>3)</sup>, この10年間で肝硬変症例の高齢化も進んでいることが明らかであった. 性比ではB型, C型, アルコール性肝硬変がPBC, NASH に比べて男性の割合が有意に高率であった. 血小板数はC型肝硬変がPBC, NASH に比べて低値であった. アルブミン値はC型がB型, NASH に比べ低値であった. ALT値はC型肝硬変がアルコール性に比べて高値であった. 総ビリルビン値はPBCが他の成因に比べて高値であったが, これは肝不全末期で生体肝移植症例が5例含まれているためと考えられる. 前述のごとくB型, C型肝硬変はアルコール性, PBC, NASH に比べて肝細胞癌合併が高率であった. 飲酒歴ごとにB型C型肝硬変の肝細胞癌合併率をみると, B型肝硬変飲酒歴ありで肝細胞癌合併90.0%, 飲酒歴なしで81.1%, C型肝硬変飲酒歴ありで肝細胞癌合併76.5%, 飲酒歴

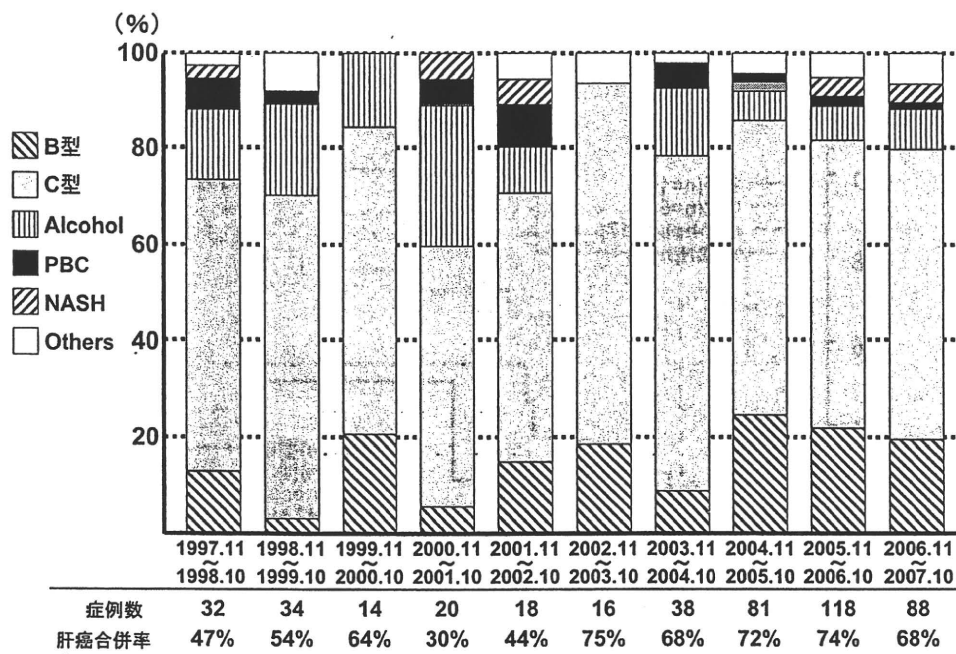


図1 肝硬変の成因と肝癌合併率の推移



なしで73.3%と飲酒歴による肝細胞癌合併率に差を認めなかった。前回集計でアルコール性が腹水、静脈瘤合併がB型、C型肝炎に比べ高率であったが、今回は成因で差を認めなかった。近年当科ではアルコール性肝硬変腹水症例の治療はむしろ地域にての加療を依頼する傾向にあり、肝細胞癌治療は当科で、経過観察や他の治療は地域でと病病連携、病診連携のひとつの現われと考えられる。

胞癌累積発生率を Kaplan-Meier 法を用いて示す。肝硬変から肝細胞癌発生までには時間を要するため10年間の検討では統計学的な比較は難しいがB型、C型肝炎とアルコール性肝硬変、NASHとの有意差は認められていない。前回の検討ではC型肝炎の発癌率は直線上に乗っていたが、今回は4年以降の増加は顕著でない。症例数が少ないこともあるが、前回検討に比べ肝硬変症例にもインターフェロン療法を積極的に行っていることが一因かもしれない。

#### 4. 肝細胞癌累積発生率 (図2)

図2に肝細胞癌非合併肝硬変診断時からの肝細

表2 肝硬変の成因別臨床像の比較

	B型 (n = 80)	C型 (n = 283)	Alcohol (n = 49)	PBC (n = 14)	NASH (n = 13)	原因不明 (n = 9)
年齢	59.7 ± 8.8 <sup>a</sup>	66.4 ± 9.3 <sup>b</sup>	59.6 ± 11.8 <sup>c</sup>	59.9 ± 11.5	66.9 ± 9.6	68.6 ± 8.1
性(男%)	71.3 <sup>d</sup>	62.6 <sup>d</sup>	85.7 <sup>d</sup>	14.4	30.8	55.6
Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.3 ± 4.6	9.1 ± 4.6 <sup>e</sup>	11.7 ± 5.7	11.8 ± 4.9	11.4 ± 5.5	12.7 ± 6.7
PT (%)	72.0 ± 16.3	66.9 ± 18.6	66.8 ± 20.9	69.1 ± 19.2	64.7 ± 17.2	69.7 ± 14.1
Alb (g/dl)	3.7 ± 0.6	3.5 ± 0.6 <sup>f</sup>	3.6 ± 0.5	3.5 ± 0.8	3.3 ± 1.1	3.2 ± 0.8
ALT (IU/l)	64.7 ± 95.3	65.2 ± 55.2 <sup>g</sup>	42.4 ± 35.4	59.1 ± 47.5	42.5 ± 45.7	38.1 ± 18.9
T.Bil (mg/dl)	1.3 ± 1.2 <sup>h</sup>	1.5 ± 1.6 <sup>i</sup>	1.6 ± 1.4 <sup>i</sup>	4.9 ± 6.5	1.6 ± 1.5	2.5 ± 3.7
肝癌有 (%)	78.6 <sup>j</sup>	73.1 <sup>j</sup>	28.6	28.6	23.1	55.6
腹水有 (%)	29.1	26.1	40.8	42.9	30.1	55.6
静脈瘤有 (%)	68.2	64.4	54.3	57.1	66.7	57.1

a : p < .05 vs. 原因不明, < .01 vs. C型, NASH. b : p < .05 vs. PBC, < .01 vs. alcohol. c : p < .05 vs. NASH, 原因不明. d : p < .01 vs. PBC, NASH. e : p < .05 vs. PBC, 原因不明, p < .01 vs. alcohol. f : p < .05 vs. B型, NASH. g : p < .01 vs. alcohol. h : p < .05 vs. 原因不明, p < .01 vs. PBC. i : p < .01 vs. PBC. j : p < .01 vs. alcohol, PBC, NASH.

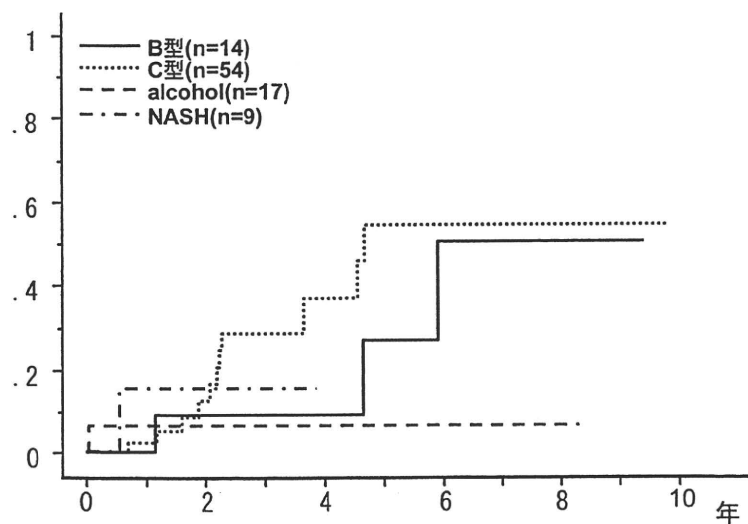


図2 肝硬変からの肝細胞癌累積発生率

## 5. 累積生存率 (図3)

図3に肝細胞癌非合併肝硬変診断時からの累積生存率を示す。B型肝硬変では14例中1例の肝癌死のみであったが、19例の死亡(肝癌死1例、肝不全死9例、消化管出血死2例、他病死7例)を認めたC型肝硬変と統計上の差は認めなかった。B型、C型、アルコール性肝硬変、NASHの各成因で統計上の有意差は認めていない。

### 考 察

肝硬変の成因別分類では前回1991年から1997年で集計したものの同様にウイルス性肝硬変で約8割を占めていた。年齢についてはC型、NASH症例が高齢症例であったが、C型肝硬変では肝細胞癌併発症例が入院してくることが多いこと、NASHについてはウイルス性よりも肝細胞癌や腹水など症状出現に至るのが緩徐である可能性がある。

性については従来の報告のごとく、PBC、NASHでは女性が有意に高率であった。また前回アルコール性肝硬変はウイルス性肝硬変に比べ男性の比率が高かったが、今回の検討では有意な差は無かった。ウイルス性肝硬変症例も高齢化が進み、肝発癌に至り入院するため性差が出にくいのと、男性に多い非代償性アルコール性肝硬変症例は地域にて加療されているためと考えられた。

生存率ではB型肝硬変で肝細胞癌が無い症例では10年間で1例の肝癌死のみで肝不全死を認めておらず、核酸アナログの使用と関連すると考えられる。一方C型肝硬変に対してはインターフェロン療法にて肝発癌抑制、あるいは著効となれば肝不全死も防げると考えられるが高齢、肝硬変症例では効果も低く、本邦の解決されない課題である。

### まとめ

1. 1997年10月からの10年間の肝硬変の成因はC型肝硬変61.6%、B型肝硬変17.4%であり肝炎ウイルスによる肝硬変が約8割を占めていた。これはHCV抗体測定可能となった1991年からのものと変化はなかった。
2. C型肝硬変、NASH症例の平均年齢はB型、アルコール性肝硬変に比べ高齢であった。また肝硬変症例の高齢化が認められた。
3. ウイルス性肝硬変はアルコール性肝硬変、PBC、NASH症例に比べ肝細胞癌合併率が高かった。
4. 初回肝細胞癌非合併例の生存率はC型肝硬変に比べ、B型、アルコール性、NASHでは比較的良好であった。

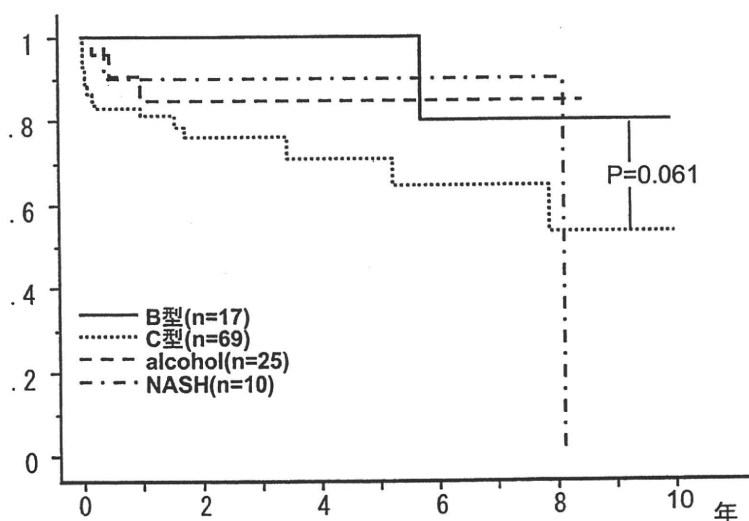


図3 成因別にみた肝硬変の生存率

■ 文献

- 1) 鷹取 元, 酒井明人, 金子周一. 高齢者 C 型慢性肝炎の実態と IFN 治療の効果. 消化器科. 2006; 45: 484-490.
- 2) Ludwig J et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55: 434-438.
- 3) 鍛治恭介, 他. 肝硬変の成因別実態. In: 小林健一, 清澤研道, 岡上 武, 編. 肝硬変の成因別実態 1998. 東京: 中外医学社; 1999. p.32-37.

## 1 C型肝炎のインターフェロン治療

### (5) 高齢者C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療はどう行うべきか

**ポイント** 本邦のC型慢性肝炎症例は高齢者が多数を占め、線維化が進行している症例が多い。肝癌発症年齢にさしかかった高齢者に対するインターフェロン(IFN)治療は、より重要であるが、実施率は十分でない。高齢者のIFN治療適応は、他の合併症に注意が必要であるが、一度は考慮されるべきである。セログループ1、高ウイルス量症例では、若年に比べ著効率が低い、それ以外の症例では著効率に差はない。ペグ・インターフェロン(PEG-IFN)の時代に入り治療コンプライアンスが改善されているが、若年者より脱落率が高いことを意識してIFNやリバビリンの投与に工夫が必要である。

**Key words** IFN療法, 高齢者, C型慢性肝炎

#### I 本邦におけるC型慢性肝炎患者の現況

**Point** ● 本邦のC型慢性肝炎患者の半数以上は高齢者であり、IFN治療導入状況は満足いくものではない。

##### 1. 本邦のC型慢性肝炎症例の構成

平成14年から5年の計画で肝炎ウイルス検診が行われている。節目検診として40歳から5歳ごとの特定年齢者、および要指導者検診として過去に肝機能異常が指摘されたことがある者などを対象として行われている。当施設の所在する石川県の平成14、15年度の2年間の結果ではC型肝炎ウイルス陽性として精密検査を受診した症例422例中65歳以上が307例(72.7%)と高齢者が大部分を占めていた<sup>1)</sup>。これは全国的にも同様の傾向といえ、65