

原 著

C 型慢性肝炎のインターフェロン療法と長期予後

東京女子医科大学 第二病院内科 II (指導: 森 治樹教授)

ナカジマ	ヒロコ	トミマツ	マサヒコ	タカハシ	ハルキ
中島	博子	・富松	昌彦	・高橋	春樹
オカノ	アキラ	モリ	ハルキ		
岡野	晃	・森	治樹		

(受付 平成9年6月5日)

Long-term Effect of Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C

Hiroko NAKAJIMA, Masahiko TOMIMATSU, Haruki TAKAHASHI,
Akira OKANO and Haruki MORIDepartment of Medicine II (Director: Prof. Haruki MORI)
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Ninety-four patients with chronic hepatitis C treated with interferon (IFN) were followed up clinically, histologically, and virologically for more than one year after the completion of treatment.

The complete responder group (CR) comprised 34 cases (36.2%) in whom HCV-RNA was cleared from serum at least 6 months after treatment. Twenty-nine of the CRs (85%) showed improvements in histology and alanine aminotransferase (ALT) levels. However, even among the 60 non-complete responders (NCR) in whom serum HCV-RNA was detected after treatment, 10 cases (16.7%) showed normalization of ALT levels. The patients infected with HCV of genotype II showed higher serum HCV-RNA levels than those infected with genotypes III and IV. HCV-RNA levels tended to be lower in CRs than in NCRs. Before treatment, 52.9% of CRs were histologically diagnosed as CAH-2A, 2 of whom were diagnosed as cirrhosis. Hepatocellular carcinomas were detected in 3 cases (3.2%) after treatment, two of whom were CRs.

These results suggest that improvements in histology and ALT levels could be obtained in CR cases, but that long-term follow-up with imaging and other examination techniques is necessary.

緒 言

非 A 非 B 型慢性肝炎に対する interferon (IFN) 治療の有用性は、1986年 Hoofnagle ら¹⁾により最初に報告された。本邦でも1992年1月に C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の保険適用が認められ、我々の施設でも現在までに150例以上の IFN 治療が行われてきた。その中でも、治療後1年以上経過した94症例の長期予後に関して、ウイルス学的および血清 ALT で著効群、有効群、無効群に分け、それぞれの臨床像、組織像およびウイ

ルス面での推移について検討した。

組織像の変化に関しては、IFN 治療の前後で肝生検を施行した52例について検討し、histological activity index score²⁾ (HAI score) に基づき炎症所見と線維化の両面より観察した。

ウイルス面では、HCV genotype と血清 HCV-RNA 量について測定し IFN の治療効果との関係、および HCV-RNA 量の変化について検討した。HCV-RNA 量は、日常臨床上汎用されている分岐 DNA プローブ法やアンプリコア HCV モニ

ターより感度が高い competitive RT-PCR 法で測定した。

対象および方法

1. 対象

対象は、IFN 治療後 1 年以上経過した肝硬変を含む 94 例 (chronic persistent hepatitis: CPH 13 例, chronic active hepatitis-2A: CAH-2A 47 例, CAH-2B 28 例, liver cirrhosis: LC-6 例) で、男性 65 例, 女性 29 例, 年齢は 21 歳から 69 歳までで、平均年齢は 45.8 ± 11.4 歳であった (表 1)。組織学的に LC と診断した 6 例は、肝機能や画像診断上は慢性肝炎と診断されたが、肝生検標本で再生結節像が認められたために LC とした症例である。

2. 方法

IFN 治療は、natural IFN α (HLBI 6MU/day: 15 例, BALL-1 10MU/day: 2 例) 17 例, IFN α -2a (9MU/day) 40 例, IFN α -2b (10MU/day) 11 例, IFN β (6MU/day) 26 例において施行した。IFN α は最初 2 週間連続筋肉注射し、その後は週 3 回 22 週間投与した。一方、IFN β は静脈注射で 6 週間連続投与とした。

血清中の HCV-RNA は全例治療開始前、終了時および終了 6 カ月後に測定し (competitive RT-PCR 法、一部は RT-seminested PCR 法)、肝機能検査は原則として月 1 回測定した。組織像の

検討はヨーロッパ分類に基づいて行った。

効果判定としては 6 カ月以上 HCV-RNA の陰性化が持続する例を著効群とし、HCV-RNA が陰性化しないものや再陽性化する例で、IFN 投与終了後 6 カ月以降 1 年以上にわたり血清 alanine aminotransferase (ALT) の変動範囲が正常値 (5~35IU/L) の 2.5 倍以内の症例を有効群、それ以外を無効群とした。

1) 血清 HCV-RNA 測定 (competitive RT-PCR 法)

血清 HCV-RNA の測定は患者血清より acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform (AGPC 法)³⁾で RNA を抽出し、この RNA 溶解液に YCA primer を含んだ cDNA 合成溶液と competitor RNA を添加し cDNA 合成を行った。なお、competitor RNA はその OD 値から 10^1 , 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 および 10^7 copies/tube に設定した。合成した cDNA に YCA primer と YCS 13 primer を含んだ first-PCR 溶液を添加し first-PCR 反応 (35 サイクル) を行った。

次に YCA primer と YCS 2 primer を含んだ second-PCR 溶液にそれぞれの first-PCR 産物を添加して second-PCR 反応 (25 サイクル) を行った。PCR 増幅産物を 3% アガロースゲル電気泳動に供し、178bp に HCV-RNA 由来のバンドを、ま

表 1 対象と背景因子 (n=94)

	著効例	有効例	無効例	計
症例数 (%)	34 (36.2)	30 (31.9)	30 (31.9)	94
男/女比	28/6	21/9	16/14	65/29
年齢 (歳) (平均)	21~65 (46.1 ± 11.5)	21~61 (43.9 ± 10.7)	24~69 (47.3 ± 12.1)	21~69 (45.8 ± 11.4)
輸血歴 (例)	13	14	15	42
輸血からの 感染期間 (年) (平均)	7~37 (25.4 ± 10.1)	6~41 (22.5 ± 12.9)	3~41 (24.2 ± 10.5)	6~41 (24.0 ± 11.0)
IFN 後の経過 観察期間 (月) (平均)	12~44 (24.1 ± 10.2)	12~39 (26.4 ± 7.0)	12~45 (28.4 ± 10.2)	12~45 (25.8 ± 11.4)
genotype				
II (%)	9 (17.0)	17 (32.1)	27 (50.9)	53
III (%)	11 (64.7)	5 (29.4)	1 (5.9)	17
IV (%)	7 (53.8)	6 (46.2)	0	13
Mix (%)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	2
検出せず (%)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4
不明 (%)	5 (100)	0	0	5

た147bpに competitor RNA 由来のバンドを確認した。

2) HCV genotype の測定

Okamoto ら⁴⁾の方法により I～IV型に分類した。血清より HCV-RNA 抽出後、各 genotype に共通な core 領域の cDNA 合成を行い、この cDNA 領域を共通な sense primer と antisense primer を用いて first-PCR で増幅した。次にこの first-PCR 産物を共通な sense primer と各 genotype に特異的な 4 種類の antisense primer を混合した mixed primer にて second-PCR を行った。この増幅産物を電気泳動し、I 型は57bp, II型144bp, III型174bp, IV型123bp にバンドを確認した。

3) 肝組織像

IFN 療法の前後で肝生検を行った52例については、HAI score による組織所見の改善度について検討した。2 回目の肝生検は IFN 終了後 0.5～21カ月（平均5.4カ月）に施行した。

4) 統計処理

統計処理には、 χ^2 独立性検定と Mann-Whitney 検定を用いて、危険率0.05以下を有意とした。一方、HCV-RNA 量の平均値は対数変換して求め、2 群間を比較した。

結 果

1. 治療効果

対象となった94例のうち、著効34例、有効30例、無効30例で、著効率は36.2%であった。背景因子をみると著効、有効群で男性の割合が多く、特に著効群と無効群の間には有意差が認められた ($p<0.05$)。平均年齢、輸血からの感染期間、治療後の経過観察期間に各群の差はみられなかった (表1)。

2. HCV-RNA 量

IFN 投与前の HCV-RNA 量を competitive RT-PCR 法により測定した83症例について比較した (図1)。著効例では 10^4 , $10^{4.5}$ copies/50 μ l を呈する症例が多く、その平均値は $10^{4.1\pm0.9}$ copies/50 μ l であった。それに対し有効例では、 $10^{5.5}$, $10^{6.0}$ copies/50 μ l に症例数が多く、平均は $10^{4.8\pm1.2}$ copies/50 μ l と著効例より高値を示した。無効例

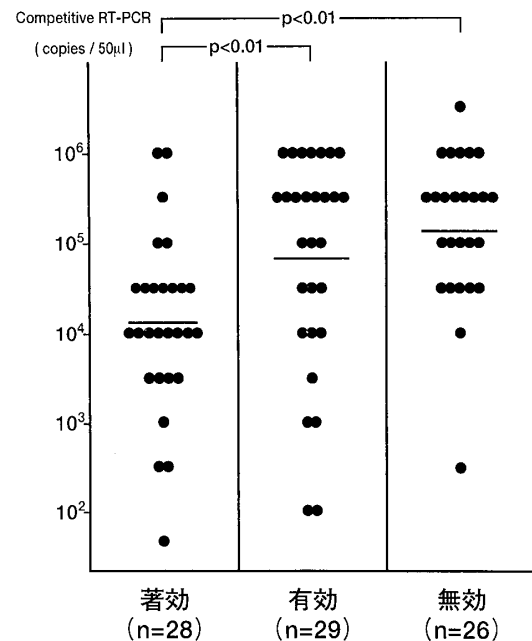


図1 IFN 投与前のウイルス量 (competitive RT-PCR, n=83)

著効例では 10^4 , $10^{4.5}$ copies/50 μ l の症例が多く、平均値は有効、無効例より低値であった。それらの間には有意差あり。

では $10^{5.2\pm0.8}$ copies/50 μ l で、著効と無効、有効との間にはそれぞれ有意差を認めた ($p<0.0001$, $p=0.0069$)。

治療の前後に competitive RT-PCR 法で測定し得た38例の有効例と無効例について、ウイルス量の推移を検討した (図2)。ウイルス量が 10^2 copies/50 μ l 以上減少している症例は有効例で1例、無効例で2例、逆に増加している症例は有効例で2例に認められた。他の33例は IFN 終了4カ月以降 (1例は2カ月) には IFN 前とほぼ同じウイルス量であった。

3. genotype

全例において測定された HCV-RNA genotype についてみると (表1), III型, IV型では著効例がそれぞれ64.7, 53.8%と半数以上を占め、一方II型では無効例が50.9%を占めていた。

またウイルス量と genotype との関係についてみると (図3), II型では $10^{5.5}$ copies/50 μ l の症例が最も多く、その平均は $10^{5.1\pm1.0}$ copies/50 μ l, III型では $10^{3.9\pm1.0}$ copies/50 μ l, IV型 $10^{4.3\pm0.9}$ copies/50 μ l と II型に多く III型, IV型に少ない傾向がみられ、そ

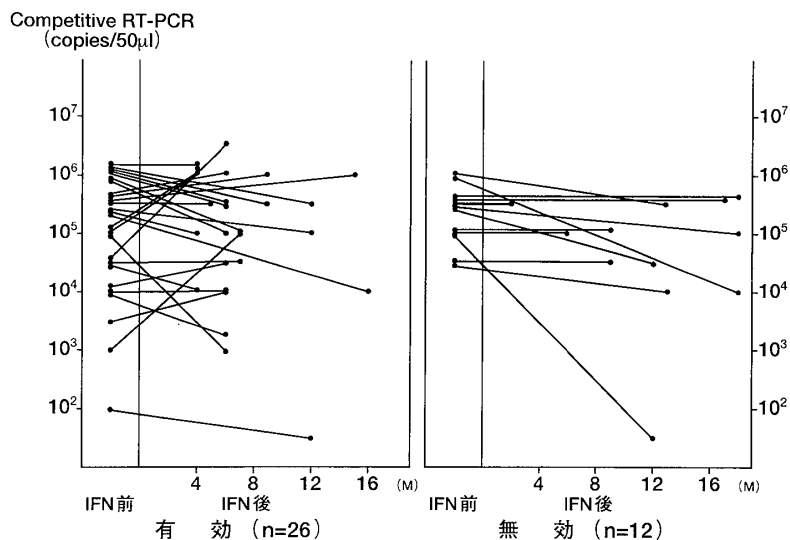


図2 有効例・無効例のウイルス量の推移 (n=38)

ウイルス量が 10^2 copies/50 μ l以上減少している症例は3例,増加している症例は2例,それ以外はほとんど変化なかった。

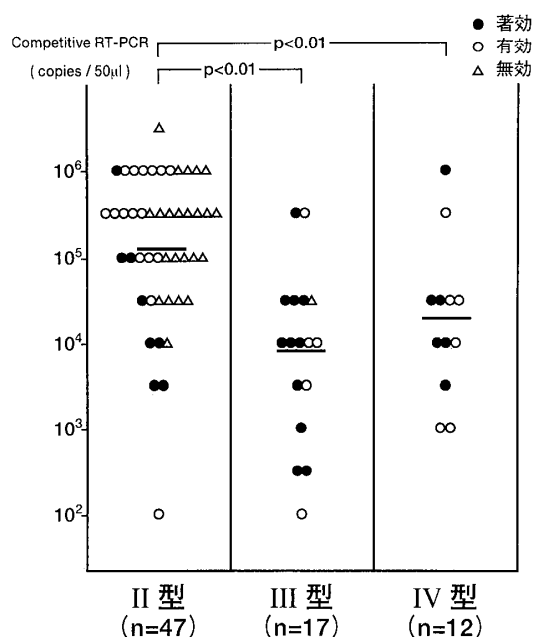


図3 HCV-RNA genotypeとウイルス量 (n=76)
ウイルス量はII型に多く,III型,IV型に少ない。有意差あり。

これらの間には有意差が認められた。

低ウイルス量 ($10^{3.5}$ copies/50 μ l以下) にもかかわらず HCV-RNA が陰性化しない有効例と無効例はII型とIII型では33.3%, IV型では50%と頻度に差がなく,逆に 10^5 copies/50 μ l以上の高ウイルス量でも著効を呈したものはII型では8.6%と少なかったが,III型とIV型では症例は少ないが50%

にみられた。

4. 肝機能

IFN 投与前の ALT の値を平均化し,それを正常値の2.5倍 (87IU/L) 以内, 87~200IU/L, さらに200IU/L 以上の高値を呈する群,の3つに分類した (表2)。著効例の約80%が87IU/L 以上であり,さらに200IU/L 以上を呈するものは35.3%であった。逆に無効例のうち200IU/L 以上の高値を呈するものは10.0%と少なかった。以上の結果より,投与前の ALT の値から治療効果を予測することは困難であると思われる。

つぎに治療後の ALT の経過についてみると,著効例の85.3%に ALT の正常化が認められた (表3)。

HCV-RNA が陰性化しなかった著効例以外の60例のうち,IFN 終了後の ALT の変動パターンをA~Eの5つに分類した (図4)。Aは有効例の中でも正常化した症例,Bは正常化まではいかなかったが,安定化したもの,Cは無効例の中でも前期安定後期高値型,Dは前期高値後期安定型,Eは変動あるいは高値型,である。ALTの正常化が認められたのは10例で16.7%にあたる。そのうちの7例は genotype II型であり,また IFN 投与前の ALT 値は全例において正常値以上であった。さらに IFN 投与前後でのウイルス量の変化はほと

表2 IFN 投与前の ALT 値 (n=94)

ALT (IU/L)	著効例 (%)	有効例 (%)	無効例 (%)
～87	7 (20.6)	20 (66.7)	4 (13.3)
87～200	15 (44.1)	6 (20.0)	23 (76.7)
200～	12 (35.3)	4 (13.3)	3 (10.0)
平均 (IU/L)	173.7	113.6	155.5

表3 IFN 治療後の ALT 値の推移 (n=94)

ALT 正常化 (1年以上)	著効例 (%)	有効・無効例 (%)
(+)	29 (85.3)	10 (16.7)
(-)	5 (14.7)	50 (83.3)
計	34	60

表4 IFN 治療前の組織像 (n=94)

組織像	著効例 (%)	有効例 (%)	無効例 (%)	計
CPH	4 (30.8)	6 (46.1)	3 (23.1)	13
CAH-2A	18 (38.3)	20 (42.6)	9 (19.1)	47
CAH-2B	10 (35.7)	4 (14.3)	14 (50.0)	28
LC	2 (33.3)	0 (0)	4 (66.7)	6

表5 IFN 治療後の組織学的改善度 (HAI score) (n=52)

組織改善度 (HAI score)	著効例 (%)	有効例 (%)	無効例 (%)
改善	24 (82.8)	4 (25.0)	2 (28.6)
不変	3 (10.3)	6 (37.5)	4 (57.1)
悪化	2 (6.9)	6 (37.5)	1 (14.3)
計	29	16	7

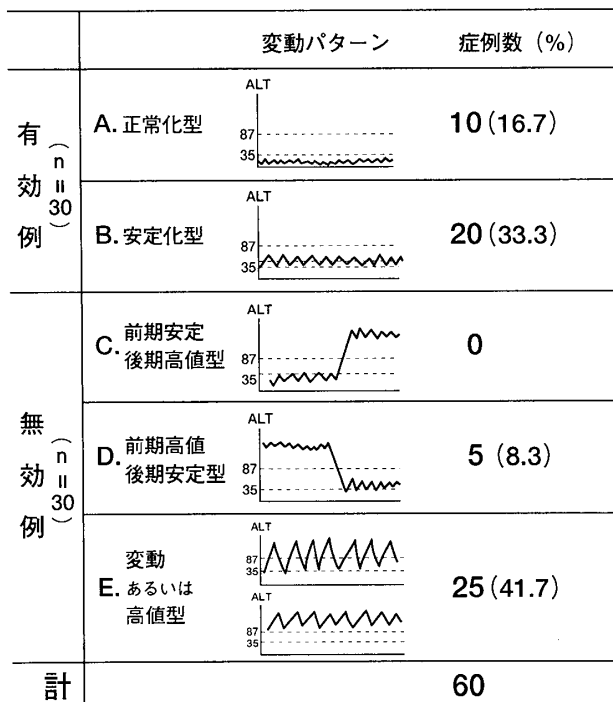


図4 ALT 変動パターン (n=60)

著効以外の50%に ALT の正常化や安定化がみられた。

んどみられなかった。ALT の変動に関しては、著効以外の症例の50%はウイルスの残存にもかかわらず IFN 治療後の自然経過で ALT の正常化や安定化がみられた。

5. 肝組織像

IFN 投与前の組織像は、CPH, CAH-2A, CAH-2B, LC とも著効例が30～40%を占めていた (表4)。LC の状態でありながら著効を呈した2例

(33.3%)は、それぞれウイルス量 10^4 , 10^5 copies/ $50\mu\text{l}$, genotype II, IV 型であった。CPH では13例のうち23.1%にあたる3例が無効となった。それらはウイルス量 $10^5\sim 10^6$ copies/ $50\mu\text{l}$, genotype II 型および mixed type であった。

IFN 投与前後で肝生検を行った52例について肝組織像の変化を検討した。組織の改善度を HAI score で評価し、投与前値の25%以内の変動を不変とし、それ以外を改善あるいは悪化とした (表5)。著効例では82.8%にあたる24例に組織の改善がみられた。これら24例の治療終了から肝生検までの平均期間は4.9カ月であった。

HAI score の線維化の項目に限ってみると、著効例では炎症所見ほどの改善は示さないが29例中8例 (27.6%) に線維化の改善があり、有効例 (12.5%) や無効例 (14.3%) に比べると差が認められた。

治療終了より2回目の肝生検までの平均期間は著効例5.7カ月、有効例4.1カ月、無効例7.1カ月であり、期間の差は認められなかった。

6. 発癌

癌化に関しては、現在までに3例の肝細胞癌 (HCC) が発症しており (表6)、発生率は3.2% (1.4%/年) であった。そのうちの1例は無効例、2例は著効例で、いずれも治療前の組織像は CAH2B～LC で病期の進展した症例に癌発生が

表6 IFN 治療後の肝癌発生病

症例	年齢	性	治療効果	サブタイプ	治療前のウイルス量	治療前の組織像	治療後から発生までの期間(月)
1	57	M	著効	IV	$10^{4.0}$	pre LC	20
2	44	M	著効	検出されず	$10^{2.5}$	CAH-2B	46
3	41	F	無効	検出されず	$10^{2.5}$	CAH-2B	15

みられた。

考 察

IFN 治療終了時の血清中 HCV-RNA は 60～80%の割合で陰性化するにもかかわらず、治療終了 6 カ月後にはその約半数に HCV-RNA が再出現することが知られている⁵⁾⁶⁾。C 型肝炎の多くは確実に進行し肝硬変や肝癌に至ると考えられており、最近では IFN の治療効果を高めるために種々の投与方法も検討されてきている。

今回、IFN 終了後 1 年以上経過観察した 94 例について検討したところ、34 例、36.2%に著効を認めた。効果判定基準等によっても若干の違いが生じると思われるが、厚生省「難治性の肝炎」治療班では約 30～40%の症例に著効を認めると報告している⁷⁾。著効、有効、無効例での背景因子を比較してみると、年齢、輸血からの感染期間、IFN 後の経過観察期間に有意差は認めず、著効、有効群で男性の割合が多かった。

IFN 治療効果に影響を与える要因として HCV-RNA 量⁸⁾、genotype⁹⁾、肝組織の進展度¹⁰⁾、HCV 遺伝子 NS5A 領域の mutation¹¹⁾などが報告されている。我々の検討でも、HCV-RNA 量では明らかにウイルス量が少ない方が効果的であることが判ったが、ウイルス量低値の症例でも無効例がみられた。そのうちの 1 例は HCC を発症していた。genotype は、HCV-RNA のアミノ酸配列の相同性により、数種のタイプに分類されたものであるが、III 型、IV 型には著効例が多くみられ、II 型では無効例が 50%を占めていた。飯野¹²⁾によれば、III 型では血中 RNA 量、IFN の投与方法、肝病変の進展度に関係なく、症例の 80%以上でウイルスが排除されるが、II 型ではそれらの影響を大きくうけ、ウイルスの排除率は 20%にとどまることを指摘している。我々の成績でも同様の傾向

が認められた。特に高ウイルス量の場合、III 型と IV 型に関しては半数に著効例がみられたが、II 型に関しては 10%以下と極端に著効率が低下していた。

IFN 治療前の肝組織像に関しては、炎症や線維化が軽いものほど有効率が高いとされているが、我々の症例では組織の進展度と IFN の有効率には有意な関係は認められなかった。横須賀ら¹³⁾の報告では、CPH に対する IFN 治療では CAH と同様に、高ウイルス量では無効例が多かったとしている。一方、岩渕ら¹⁴⁾は LC 症例に IFN 治療を行い、21%に著効を認めたと報告している。LC 症例でも低ウイルス量や IV 型では著効例があり、治療効果を決定する基本的なものは肝組織の要因よりも、ウイルス量や genotype などのウイルス側の要因と思われる。

治療後の経過では、著効例の 85.3%に ALT の正常化が認められたが 5 例 (14.7%) は正常化しなかった。この 5 例のうち、4 例は組織にて脂肪変性が強く脂肪肝と診断され、他の 1 例は治療後飲酒を再開しており、 γ -GTP も高値でアルコールによる ALT の変動と考えられた。ウイルスが残存している有効例と無効例に関して ALT の変動パターン (図 4) をみると、16.7%に正常化例がみられウイルス排除以外に肝機能安定化の面でも IFN 治療の臨床的有用性を示すものである。ALT が変動する無効例に関してみると、後期に高値になる C パターンの症例はなく、Hagiwara ら¹⁵⁾が報告しているように長期的な ALT 値の推移は IFN 終了後 6 カ月間の経過とよく相関しており、この 6 カ月間に ALT が正常あるいは安定していれば長期的な ALT の安定化が期待できる。逆に後期に安定化した D パターンの 5 例は全例ウルソデスオキシコール酸使用例であり、IFN

終了後6カ月間にALTが高値や変動するDやEの症例は無治療で安定化する可能性は少なく、ウルソデスオキシコール酸やグリチルリチン配合剤などにより積極的に肝機能の安定化をはかる必要がある。

C型肝炎の多くは確実に進行し、肝硬変やHCCに至ると考えられており、小島原ら¹⁶⁾はC型慢性肝炎の自然歴では50歳より肝線維化が急速に進行すると報告している。C型肝炎では初期の肝病変からのHCCの発生は少なく、75%以上は肝硬変からの発癌である¹⁷⁾¹⁸⁾。我々の施設では、現在までに3例がHCCを発症しており、発生率は3.2%(1.4%/年)であった。いずれも治療前の肝組織像は病期の進展した症例であったが、2例はウイルス量も低値で著効を呈した症例である。IFN著効例における発癌に関しては、治療前にミクロレベルで発癌していたと考えるのが一般的である。

池田ら¹⁹⁾も著効例からのHCC発症例を報告している。我々の症例では、著効例で5.9%、無効例で3.3%の発癌であり、短期的にはIFNの抗ウイルス効果と発癌予防は相関がみられなかった。一般にはIFN無治療例では肝硬変になり5年以上経過すると発癌が高率化するといわれており²⁰⁾、IFNの発癌予防効果も治療後5年以上の発癌率の増減をみて評価するのが妥当と思われる。いずれにせよ発癌に関しては、著効例であっても長期の経過観察が必要である。

治療方法に関しては、現在までIFN α では2週間連続投与後週3回22週間投与、IFN β では6～8週間の連日投与が一般的であったが、その治療効果を上げるために、長期投与²¹⁾、大量投与²²⁾²³⁾、再治療²⁴⁾²⁵⁾、IFN β の1日2回投与法²⁶⁾などの有用性が報告されている。これらの新しい治療方法により有効率の更なる改善を期待したい。

結 論

IFN療法を行った94例中HCV-RNAの消失した著効例は34例(36.2%)で、このうち85%にALTの正常化と組織像の改善がみられた。またIFN投与前の著効例のウイルス量は、ウイルス非駆除群に比べて有意に低値であった。一方HCV-RNAの陰性化しなかった症例のうち、16.7%に

ALTの正常化が認められ、ウイルス駆除がみられなくても肝炎が鎮静化するものもあり、IFN治療の臨床的意義が示された。HCCの発生は3例(3.2%)で、この内2例は著効例であった。IFNの著効例はALTの正常化と組織像の改善からは根治と考えられるが、発癌の面からは治療後も画像診断を含めた長期の経過観察が必要である。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました東京女子医科大学消化器内科学 林 直諒教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 321: 1575-1578, 1986
- 2) Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al: Formulation and application of a numerical-scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1: 431-435, 1981
- 3) Chomezynski P, Sacchi N: Single-step of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162: 156-159, 1987
- 4) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S et al: Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type specific primers: Application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 73: 673-679, 1992
- 5) 萩原秀紀, 林 紀夫, 三田英治ほか: Interferon治療時の血中C型肝炎ウイルスRNAの検討. *日消病会誌* 88: 1420-1425, 1991
- 6) Chayama K, Saito S, Arase Y et al: Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 13: 1040-1043, 1991
- 7) 飯野四郎: C型肝炎の治療効果判定基準. 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班平成3年度報告: 182-183, 1992
- 8) 加藤直也, 横須賀収, 小俣政男: Competitive RT-PCR (CRT-PCR)法によるC型肝炎ウイルス量の測定とインターフェロン治療効果. *肝臓* 32: 750-751, 1991
- 9) Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T et al: Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon therapy: Relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 16: 293-299, 1992

- 10) **Tsubota A, Chayama K, Ikeda K et al**: Factors useful in predicting the response to interferon in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 8: 535-539, 1993
- 11) **Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al**: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334: 77-81, 1996
- 12) **飯野四郎**: ウイルス肝炎のインターフェロン療法. *肝胆膵* 32: 891-895, 1996
- 13) **横須賀収, 小俣政男**: C型肝炎一急性および慢性非活動性(持続性)肝炎に対するインターフェロン療法. *肝胆膵* 27: 179-183, 1993
- 14) **岩渕省吾, 長田達郎**: C型肝炎硬変に対するIFN療法の可能性と意義. *日臨* 53: 746-753, 1995
- 15) **Hagiwara H, Hayashi N, Kasahara A et al**: Long-term biochemical and virological response to natural interferon- α in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 41: 1001-1007, 1996
- 16) **小島原典子, 石黒典子, 橋本悦子ほか**: 当院におけるC型慢性肝炎長期観察例の自然歴—病理組織学的検討による線維化の推移を中心に—. *東女医大誌* 65: 750-757, 1995
- 17) **横須賀収, 小俣政男**: C型肝炎IFN治療例における肝細胞癌発生率—IFN治療著効例, 非著効例の比較—. *日臨* 53: 805-809, 1995
- 18) **Tomimatsu M, Ishiguro N, Taniai M et al**: Hepatitis C virus antibody in patients with primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular cholangiocarcinoma) in Japan. *Cancer* 72: 683-688, 1993
- 19) **池田美和, 木野山真吾, 新山豪一ほか**: IFN療法に著効を示したにもかかわらず, 約1年6カ月後に細小肝癌が発見されたC型慢性肝炎の1例. *肝臓* 36: 485-490, 1995
- 20) **池田健次**: C型肝炎細胞癌の臨床統計とその特徴. *日臨* 53: 764-769, 1995
- 21) **Weiland O, Zhang YY, Widell A**: Serum HCV-RNA levels in patients with chronic hepatitis C given a second course of interferon alpha-2b treatment after relapse following initial treatment. *Scand J Infect Dis* 25: 25-30, 1993
- 22) **田原章成, 鶴木秀明, 大槻 眞**: 高用量インターフェロン α -2b投与によるC型慢性肝疾患の治療効果. *日消病会誌* 93: 903-910, 1996
- 23) **竹田 晃, 船越俊幹, 刀禰央朗ほか**: C型慢性肝炎に対する高用量ヒトリンパ芽球インターフェロン(HLBI)投与の抗ウイルス効果. *基礎と臨* 28: 1649-1657, 1994
- 24) **黒木哲夫, 西口修平, 武田 正ほか**: インターフェロン再投与例の治療成績とその問題点. *臨成人病* 24: 773-777, 1994
- 25) **石井 透, 小松眞史, 小野 剛ほか**: C型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療例の検討. *肝臓* 36: 7-12, 1995
- 26) **奥新浩晃, 森井和彦, 湯浅志郎**: C型慢性肝炎に対するIFN- β 1日2回投与の有用性について. *肝臓* 36: 735-735, 1995