

B 型慢性肝疾患に対する Ara-A のウィルス学的

および臨床的効果の検討

新潟大学第三内科

齋藤 純夫・渡辺 省三・吉川 明

上村 朝輝・市田 文弘

Virological and Clinical Effects of Ara-A against Patients
with HBeAg-positive Chronic Liver Diseases

Sumio SAITO, Shozo WATANABE, Akira YOSHIKAWA,
Tomoteru KAMIMURA and Fumihiro ICHIDA

*The Third Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine*

HBs 抗原, HBe 抗原に代表されるように, B 型肝炎ウイルス (HBV) の関連マーカーや HBV 本体の解明と共に, この HBV と慢性肝疾患との強い関連性が明確となり, 特に本邦においては肝硬変の約 30% の例で HBs 抗原が陽性¹⁾であり, 無症候性キャリアから慢性肝炎・肝硬変への進展に血中 HBe 抗原の存在が深く関わっている事が証明²⁾されてきた。

一方, B 型慢性肝疾患の病態の解明にも関わらず, これら疾患の治療法は安静や食餌療法を主体として肝庇護薬の投与にとどまり, また免疫抑制剤もアザチオプリン (イムラン) は現在では無効³⁾とされ, 副腎皮質ステロイド剤も長期投与に関してはむしろ有害⁴⁾とされるに至った。

各種のウィルス感染症に対して, 細菌感染における抗生物質のように抗ウィルス剤によるウィルス増殖の抑制は最も根本的な治療法と考えられ, 各種の抗ウィルス剤が開発されてきたが, いずれも強い副作用のために, 臨床的応用がなされたものは少く, B 型肝炎に対しても抗ウィルス剤は皆無であった。

Ara-A (9- β -D-arbinofuranosyl adenine) は 1960 年に当初抗腫瘍剤として開発された adenosine 類似の合成 purine nucleoside であるが, その後数種の DNA ウィルスに対し *in vitro* で強力な抗ウィルス作用をも

つ事が明らかになった。さらに臨床的に帯状疱疹ならびに単純ヘルペスウィルス脳炎に対してもその有効性⁵⁾が期待された。1978 年 Pollard らによる B 型慢性活動性肝炎 2 例に対する Ara-A 投与の報告⁶⁾以来 Ara-A およびそのリン酸化物である Ara-AMP に関する臨床試験が試みられている。

筆者らは B 型慢性肝疾患に対し, Ara-A を投与し, 各種 HBV マーカーの変動およびその後の推移と共に, 一般的臨床経過の観察を行い, 抗ウィルス効果とその臨床的有用性について検討した。

対象ならびに方法

経過期間中少なくとも 3 ヶ月以上 RIA 法で HBe 抗原陽性, 1 ヶ月以上 HBV-DNA polymerase (DNA-P) 活性値持続陽性を示した B 型慢性肝疾患患者 7 例を投与対象とした。全例とも男性であり, その平均年齢は 35.9 ± 11.5 才 (19~58 才) で, 肝生検組織診断は急性肝炎 (臨床診断は持続性肝炎) 1 例, 慢性肝炎 (活動性) 5 例, 活動性を有する肝硬変 1 例である。うち慢性肝炎 (活動性) の 1 例に副腎皮質ステロイド剤治療の既往を有するが, 他の 6 例は免疫療法, 抗ウィルス療法の治療歴を有さず, また全例とも合併症を認めなかった。

表 Ara-A 投与症例と背景

症例	年齢	組織型	Ara-A量(g)	GOT/GPT (IU)	DNA-P (cpm)	HBe 抗原
1. 板 ○ 庄 ○	34	PH	3.0	397/847	5,994	5.5
2. 齊 ○ 巧	35	CAH	4.5	120/242	11,331	6.3
3. 小 ○ 美 ○	32	CAH	7.75	123/145	399	6.5
4. 岡 ○ 史 ○	19	CAH	10.2	502/612	919	7.9
5. 渡 ○ 春 ○	58	LC	4.95	223/146	6,086	7.1
6. 佐 ○ 勇	38	CAH	9.35	752/668	1,692	7.5
7. 大 ○ 猛	35	CAH	18.25	83/134	19,501	6.4

PH: 持続性肝炎 CAH: 慢性肝炎 (活動性) LC: 肝硬変 HBe 抗原: RIA 法 (cut-off 値)

Ara-A は 5~10mg/kg/日を 5% ブドウ糖液または生理食塩水に溶解し点滴静注し, 原則として 5日間投与を 1クールとして 休業期間をおき 数クールを反復した. 7例中 3例には, 5日以上 (最長 29日間) のクールを行った. 7例の総投与量は最少 1クールで 3.0g, 最多投与例は 5クールで 18.25g であり, その平均総投与量は 8.29g であった (表).

Ara-A 投与前・中・後を通じ, 一般臨床観察を行うと同時に 各種肝機能検査値と HBV 関連 マーカーを経時的に測定した. HBs 抗原は RPHA 法, HBe 抗原抗体は原血清を 100 倍または 200 倍希釈し, RIA 法で測定し, cut-off 値, inhibition % で表示した. DNA-P 活性値は Kaplan らの方法⁷⁾ に準じて測定し, 100cpm 以上を陽性とした.

成 績

1) Ara-A 投与による HBV 関連マーカーの変動

a. DNA-P 活性値の変動

短期間の血中 HBV 量およびその増殖の指標として, それを鋭敏に反映し, 定量性の良好な DNA-P 活性値を用い, Ara-A 投与前後の血中 HBV 量の変動を検討した (図 1).

対象の慢性肝炎 7 例の投与直前の平均観察期間 7.3 ± 3.1 日間の DNA-P 活性値の変動は 6,710.9 ± 2,209.3 cpm (平均値 ± 標準誤差) から 6,558.2 ± 2,646.7 cpm (減少率 2.3%) と全く変動を認めないのに対し, Ara-A 5mg/kg/日投与の 10クール中投与前 DNA-P 活性値が 200cpm 以上であった 4 例の 7クールでは, Ara-A 5日間投与の前後で 2,199.1 ± 1,464.7cpm から 1,362.0 ± 1,136.2cpm (減少率 38.1%) と減少を示したが, 有意とはいえなかった. しかし, Ara-A 10mg/kg/日投与

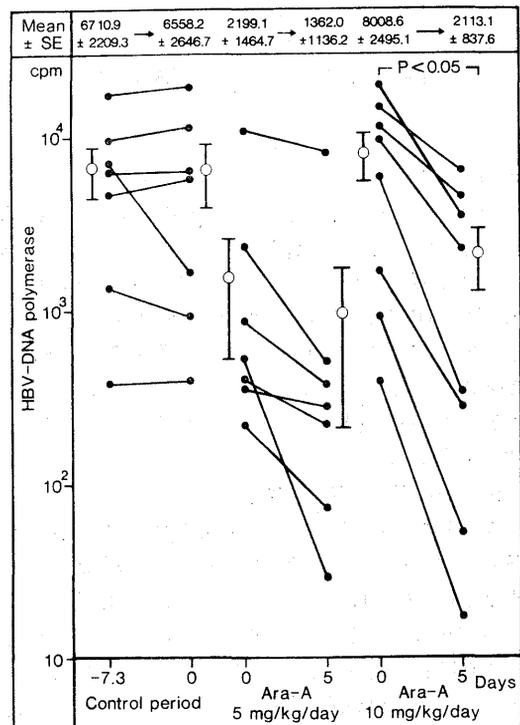


図 1 コントロール期間と Ara-A 5mg/kg/日, 10mg/kg/日投与時の DNA-P 活性値の変化

の 6 例の 8 クールでは, 5日間投与前後の DNA-P 活性値は 8,008.6 ± 2,495.1cpm から 2,113.1 ± 837.6cpm ($P < 0.05$, 減少率 73.6%) と対照期間や 5mg/kg/日投与クールに比し, より急激な減少を認めた. また, 観察開始時および投与直前 DNA-P 活性値を 100% としてその変化率を表示すると, 投与直前の観察期間では 92.2 ± 35.8% (平均値 ± 標準偏差) なのに対し, Ara-A 5mg/kg/日投与例は 44.7 ± 27.3% ($P < 0.05$), Ara-A

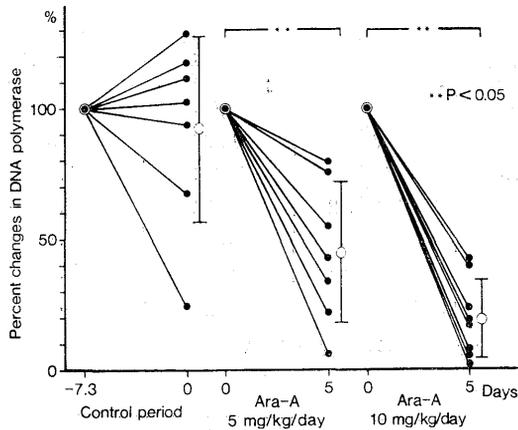


図2 コントロール期間と Ara-A 5mg/kg/日、10mg/kg/日投与時の DNA-P 活性値の%変化率

10mg/kg/日投与例では $19.0 \pm 15.1\%$ ($P < 0.05$) の減少を示し、10mg/kg/日投与例で DNA-P 活性値のより著明な低下を認めた(図2)。しかし、投与終了1ヶ月以内に DNA-P 活性値の明らかな反跳を7例中5例に認め、DNA-P 活性値の陰性が比較的長く持続した他の2例も70日後、90日後に同様に再上昇がみられ、Ara-A の効果は多くは一過性であった。また、以上の効果は多クール投与や総投与量との関連性を必ずしも認めなかった。

b. HBe 抗原・抗体の変動

Ara-A 5mg/kg/日の投与を行った症例中投与前 HBe 抗原の cut-off 値が陽性の9クールでは投与前 cut-off 値は平均 5.62 ± 1.40 から Ara-A 5日間静注投与により 4.91 ± 1.21 にその力価が低下した。また、cut-off 値が1.0以上の力価の低下は9クール中2クールで観察された。一方、10mg/kg/日投与の6例中7クールでは前値 6.10 ± 1.39 から 4.72 ± 0.81 と HBe 抗原の減少を認め、5mg/kg/日の投与のクールに比し、力価の変動は大であったが、有意ではなかった。同様に cut-off 値1.0以上の力価の低下を認めたものも7クール中5クールと多数であった(図3)。

7例の1クールから5クール投与にわたる Ara-A 治療前後の HBe 抗原力価は投与前 cut-off 値の平均値 6.74 ± 0.81 から治療終了時には 3.84 ± 2.20 と有意な低下を示し ($P < 0.05$)、治療終了3ヶ月後もその効果は平均値 3.78 ± 1.41 と持続した ($P < 0.01$)。また、7例中の19才の男性例で Ara-A 投与第3クール投与中に HBe 抗原の陰性化がおり、その後 HBe 抗体価の上

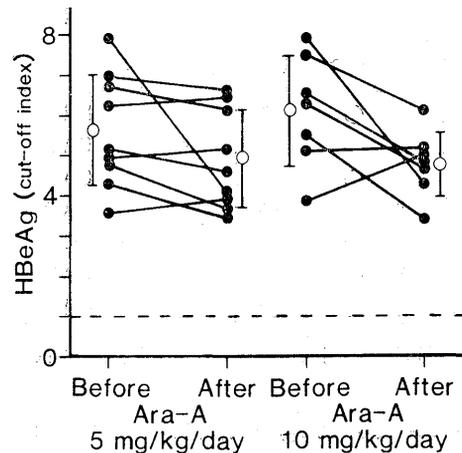


図3 Ara-A 5mg/kg/日、10mg/kg/日投与時の HBe 抗原力価の変動

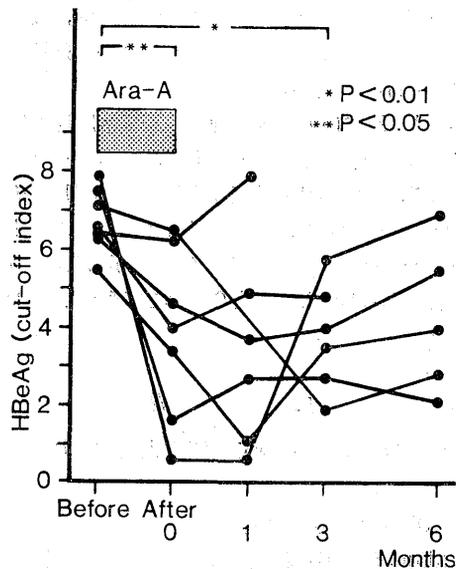


図4 Ara-A 投与症例の HBe 抗原の経過

昇を目的として、5mg/kg/日5日間を2クール追加投与したが、治療終了3ヶ月後に再び HBe 抗原は陽性となった。他の6例では治療後6ヶ月間 HBe 抗原は持続的に陽性であったが、その平均値は 4.26 ± 1.96 と治療前値に比し、低値であった(図4)。

c. HBs 抗原価の変動

Ara-A による治療前後での HBs 抗原の RPHA 法での titer が 2^2 以上の変動を有意として判定すると、上昇を示した例が2例、不変が2例、低下例は3例であり、一定の傾向は見られなかった(図5)。

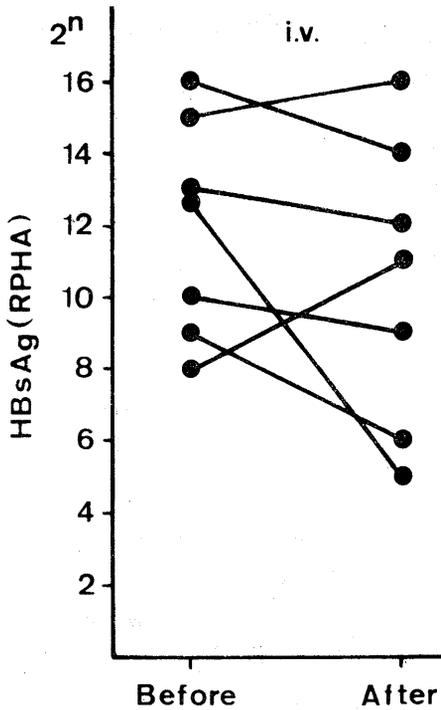


図 5 Ara-A 治療前後の HBs 抗原 titer の変化

2) 肝機能検査値の変動

GOT, GPT は投与前後で著額な改善をみた例は2例, 不変例は4例, 悪化例は1例であった. その平均値も GOT は $314.3 \pm 248.3 \text{ IU/l}$ から $163.0 \pm 153.5 \text{ IU/l}$ へ, GPT は $402.0 \pm 303.6 \text{ IU/l}$ から $267.0 \pm 377.8 \text{ IU/l}$ へと低下を認めたが, 有意なものではなかった. しかし, 投与終了3ヶ月後には, GOT $95.3 \pm 52.2 \text{ IU/l}$, GPT $126.6 \pm 72.3 \text{ IU/l}$ と有意な低下を認めた ($P < 0.05$) が, 6ヶ月後には再上昇の傾向が見られた(図6).

治療直後に DNA-P 活性値の反跳をおこした5例中2例のみに GOT, GPT 値の急激な増悪をみた. 他の3例は DNA-P 活性値の急激な上昇にも関わらず, 肝機能検査値はほぼ一定であり, 治療中を含め GOT, GPT の変動は DNA-P 活性値に代表される HBV マーカーの推移と必ずしも連動しなかった. 治療後6ヶ月間の経過観察中 GOT, GPT の正常化に至った例は2例であり, うち1例は一過性に HBe 抗原の陰性化が観察された例であった. しかし, 2例ともにこの正常化は持続せず一過性であった.

胆道系酵素であるアルカリフォスファターゼ値はほとんど変動を認めないが, γ -GTP はトランスアミナーゼ値と同様に治療前値 $105.6 \pm 61.0 \text{ IU/l}$ から治療3ヶ月

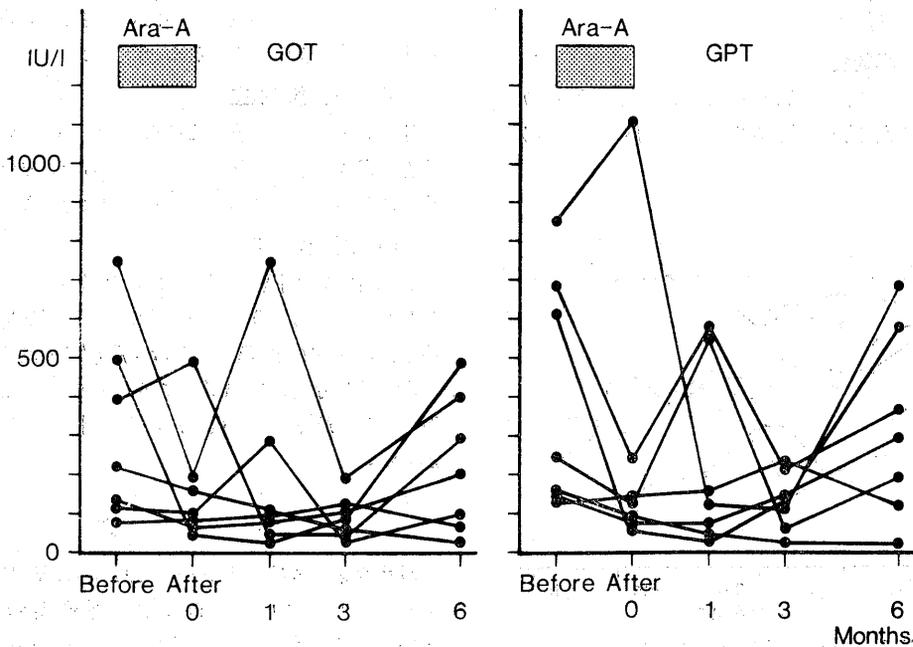


図 6 Ara-A 治療例の GOT・GPT 値の変化

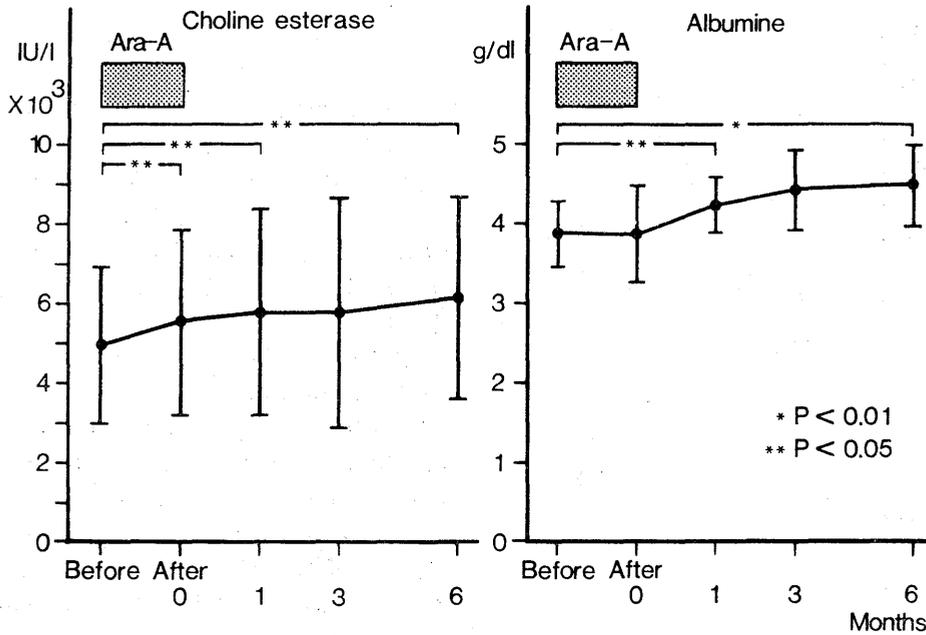


図7 Ara-A 治療例のコリンエステラーゼ，血清アルブミン値の変化

後には 43.3±29.6 と低下を示した (P<0.05).

また，コリンエステラーゼ値は治療終了時，1ヶ月後，6ヶ月後に有意な上昇を認めた (P<0.05). 血清総蛋白に変動は認めないが，血清アルブミンは治療終了後上昇を示した (図7).

3) 血液学的検査

赤血球系では3例は Ara-A による変化を認めなかったが，2例の慢性肝炎 (活動性) 例で軽度の貧血がみら

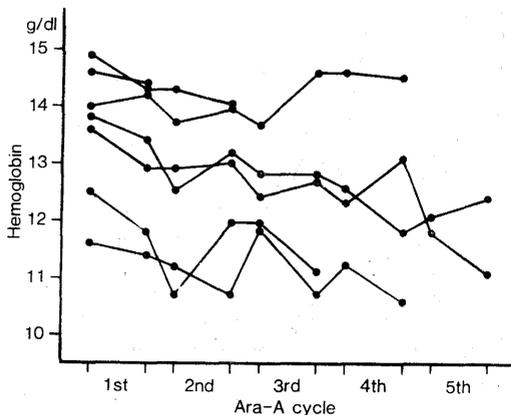


図8 Ara-A 投与の各クール毎のヘモグロビン値の変化

れ，また投与前より軽度の貧血がみられた慢性肝炎 (活動性)，肝硬変各1例では Ara-A 投与終了時に増強した (図8). しかし，投与中止に至った例はなく，投与終了2~6ヶ月後には旧に復した. これら貧血例は多数クールまたは総投与量の多い例に発生した. 白血球系・血小板数には特に変化は認めなかった.

4) 一般臨床検査

総コレステロール値，BUN，クレアチニンは投与前後と経過観察中に変化はみられなかった. また一般臨床検査においても特に異常を示した例は認めなかった.

5) 副作用

副作用は7例中悪心が4例に，食思不振が2例にみられたが，いずれも軽度で一過性であり，対症療法にて軽快した. 58才の肝硬変例で 5mg/kg/日の第4クール目に点滴投与時強い頭痛がおり，そのため投与中止に至ったが，速やかに回復した. 他の副作用は観察されなかった.

考 察

慢性ウィルス感染症の一つである HBV 感染はアジア・アフリカを中心に広範に人類に感染伝播し，本邦においても二百万から三百万人のキャリアが存在すると推定されている. 無症候性キャリアから発症し，B型慢性

肝炎さらに肝硬変ひいては肝細胞癌への進展経過が解明されるとともに、この経路を遮断するためにHBIGと不活化HBs抗原を精製したHBワクチンの接種により母子間の垂直感染を防ぎ、キャリアの成立を予防する⁶⁾と同時に、すでに慢性肝炎の状態にある患者に対してはAra-Aをはじめとする抗ウィルス剤や免疫療法剤による治療が試みられつつある。

今回、筆者らは、B型慢性肝炎患者7例にAra-Aを投与し、血中HBVマーカーの変動と肝機能検査値等の一般臨床観察を行い、その効果について検討した。投与7例では、コントロール期間中DNA-P活性値は全く変動を示さないのと対称的に、Ara-A5日間静注により、DNA-P活性値は急激な低下を示し、投与中止により再上昇を来した。一般に未治療の慢性肝炎の多数例においては血清トランスアミナーゼの急性増悪即ち肝細胞壊死に先行して、DNA-P活性値の急激な上昇とそれに続く低下が観察⁹⁾され、DNA-P活性値がしばしば自然変動をくり返す事が証明されている。今回の成績ではコントロール期間や投与中止後の変動より、DNA-P活性値の低下は自然経過とは異り、明らかにAra-AのDNA-Pに対する抗ウィルス作用によるものと判断された。このように、Ara-A投与によりDNA-P活性値の急激な減少を呈した事はHBV増殖を強力に抑制し、ひいては肝炎の鎮静化につながる可能性を有するものと思われた。

投与終了後の経過観察中にDNA-P活性値の再上昇を来したが、これはAra-Aの投与が5日間と短期間であった事も一つの理由と考えられるが、Ara-AMP(Ara-Aのリン酸化剤)の10日間投与¹⁰⁾、28日間投与においても同様の投与終了後のDNA-P活性値の反跳を来した報告もある。今回の検討では多クール投与においてもその効果との関連性は低かったが、HoofnagleらもAra-AMP10日間の3クール投与で同様の観察¹²⁾を行っており、必ずしも投与期間や投与総量に依るのではなく、Ara-Aの抗ウィルス効果の限界を示唆するものと思われる。また、近年行われているステロイド剤短期療法では反跳現象を利用し、HBVの減少排除を試みている¹³⁾が、Ara-A投与例ではDNA-P活性値の反跳後に肝機能検査値の増悪とそれに続く両者の正常化に至る例はむしろ少数であり、ステロイド剤短期療法の反跳とは現象的に異なる。これはAra-AがHBVのDNA-Pを阻害抑制し、投与中止による抑制解除の結果生じた反跳であるのに比し、ステロイド剤短期療法では投与により積極的にウィルスの増殖を活性化しDNA-P

活性値の上昇を起こさせ¹⁴⁾、投与中止により免疫抑制状態を解除することにより感染肝細胞の排除に至るもので、この両者の治療法でみられるDNA-P活性値の再上昇はその作用機序と意義において異なるものと解すべきであろう。

1日投与量は5mg/kg/日と10mg/kg/日投与とを比較検討した。諸家の報告では5~15mg/kg/日投与と種々^{6) 15) 16) 17)}であるが、主に10mg/kg/日を使用した報告が多数を占める。これは後述の如く、10mg/kg/日以上となると副作用の出現頻度が高率になるためであろうと思われる。我々の成績でも5mg/kg/日投与でも抗ウィルス効果を示すが、DNA-P活性値の減少率よりみて、その作用は十分なものとはいえず、10mg/kg/日投与が至適投与量と考えられた。

もう一種の重要なHBV関連マーカーであるHBe抗原の変化もDNA-P活性値の変動とはほぼ同様の傾向であった。RIA法はHBe抗原の存在の有無を確認するには優るが、定量性には劣るため、HBe抗原力価の減少はわずかにとどまったが、5mg/kg/日より10mg/kg/日でHBe抗原の減少は有意であり、10mg/kg/日投与の有効性が推察された。Meriganらは抗ウィルス剤の効果判定基準として、Type I: HBs抗原の消失(生体からのHBVの排除)、Type II: HBe抗原の陰性化(HBVの永続的増殖抑制)、Type III: DNA-P活性値の一過性陰性(HBVの一過性増殖抑制)とする事を提唱¹⁸⁾したが、今回の我々の成績では、投与終了6ヶ月後までには1例で一時的にType IIに至ったが、最終的には全例Type IIIであった。諸家の報告ではType II以上と判断できる症例は20~40%と高率であるが、今回の投与症例はAra-Aの抗ウィルス作用を確認する目的でDNA-P活性値が高値であったために、一過性の効果のみでHBe抗原の陰性化に至らなかったものと考えられる。これはAra-AがHBV量の少い症例に有効であるという報告や、インターフェロン投与でのDNA-P活性値が500cpm以下の例が500cpm以上の例に比し、明らかに有効¹⁹⁾であるという事から、DNA-P活性値やHBe抗原力価の低値例がより適切な投与対象となるであろう。

肝機能検査値はHBVマーカーの変動に連動した改善は観察されなかった。特殊治療を施さない自然経過観察例においてHBVの増殖の低減後肝機能検査値の改善正常化が遅れてみられるが、今回の症例中では結果的なHBe抗原陰性化の不成功を反映しているものであろう。

他の一般臨床検査を含め、副作用では特に重篤なものは観察されなかった。末梢血液学検査では4例に貧血がみられ、骨髄抑制作用を有するが、重篤なものではなく、投与中止後速やかに回復する事から可逆性である事が推測された。他の副作用も消化器症状が主であり、かつ軽度で安全性に問題はみられなかった。諸報告^{11) 20)}では、頭痛・筋肉痛・しびれ・振戦などの神経筋障害が時に報告されているが、その多くは1日投与量が10mg/kg/日以上の場合や総投与量の過大な例に多発する傾向がある。今回の投与症例中最大投与総量は18.25gであったが、休薬期間をおいた間歇投与であったためか以上の様な神経筋障害は観察されなかった。

以上の如く、B型慢性肝炎に対し、Ara-Aは有力な抗ウィルス作用を有し、治療薬剤たりうと思われるが、HBVの増殖を完全に抑制し、肝炎を鎮静化するには十分な効力を有するとはいえず、投与例の適応や投与スケジュールを含め、適切な治療指針を決定する事が必要であろう。同時に、その副作用ゆえに長期大量投与に限界がある事から、免疫療法剤などの他剤との併用^{21) 22)}をも考慮すべきであろう。

結 語

1) 7例のB型慢性肝疾患患者にAra-A 5mg/kg/日、10mg/kg/日を反復投与し、その抗ウィルス効果と一般臨床効果につき検討した。

2) DNA-P活性値は対照期間中変動を認めないのに対し、Ara-A投与例で有意の低下を認めた。この低下は5mg/kg/日投与より10mg/kg/日でより著明であった。

3) Ara-A投与中のHBe抗原の変化もDNA-P活性値と同様であった。投与終了後1例で一時的にHBe抗原の陰性化を認めたが、6ヶ月後では全例陽性であった。

4) 副作用は貧血を4例に、悪心等の消化器症状を6例に認めたが、いずれも軽度で可逆性であった。

5) Ara-AはHBVに対し明確な抗ウィルス作用を有する事が確認され、その至適投与量は10mg/kg/日である事が推測された。

参 考 文 献

1) 野本 実, 湯之上健一, 曾我憲二, 他: 当科で経験した肝硬変症の成因別分類。「肝硬変症の成因と予後」, 太田康幸, 原田 尙編, 南江堂, p.14~18, 1984.

- 2) 袖山 健: HBs抗原陽性の慢性肝炎におけるHBe抗原抗体系の臨床的意義。肝臓, 25: 731~741, 1982.
- 3) Sagnelli, E., Piccinino, F., Manzillo, G., et al.: Effect of immunosuppressive therapy on HBsAg-positive chronic active hepatitis in relation to presence or absence of HBeAg and anti-HBe. Hepatology, 3: 690~695, 1983.
- 4) Lam, K.C., Lai, C.L., Trepo, C., et al.: Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. N Engl J Med, 304: 380~386, 1981.
- 5) Whitley, R.J., Soong, S.J., Hirsh, M.S., et al.: Herpes simplex encephalitis. Vidarabine therapy and diagnostic problem. N Engl J Med, 304: 313~318, 1981.
- 6) Pollard, R.B., Smith, J.L., Andrew Neal, E., et al.: Effect of Vidarabine on chronic hepatitis B virus infection. JAMA, 239: 1648~1651, 1978.
- 7) Kaplan, P.M., Greenman, J.L., Gerin, R., et al.: DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. J Virol, 12: 995~1005, 1973.
- 8) Tada, H., Yanagida, M., Misine, J., et al.: Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Pediatrics, 70: 613~619, 1982.
- 9) 斎藤純夫, 渡辺省三, 吉川 明, 他: 血中HBV-DNA polymerase活性とHBe抗原抗体系との比較検討とその経時的変動について。日消誌, 81: 1223~1229, 1984.
- 10) Hoofnagle, J.H., Minuk, G.Y., Dusheiko, M., et al.: Adenine arabinoside 5'-monophosphate treatment of chronic type B hepatitis. Hepatology, 6: 784~788, 1982.
- 11) Hoofnagle, J.H., Hanson, R.G., Minuk, G.Y., et al.: Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. Gastroenterology, 86: 150~157, 1984.
- 12) Hoofnagle, J.H., Davis, G.L., Hanson, R.G., et al.: Treatment of chronic type B hepatitis with multiple ten-day courses of adenine arabinoside monophosphate. J Med Virol, 15: 121~128, 1985.

- 13) 熊田博光, 小宅映士, 池田健次, 他: コルチコステロイド剤の HBe 抗原抗体系の seroconversion に及ぼす影響について, 肝臓, 22: 803~813, 1981.
- 14) 齋藤純夫, 吉川 明, 渡辺省三, 他: B 型慢性肝炎に対するステロイド投与例のウイルス学的検討, 肝臓, 24: 471, 1983.
- 15) Chadwick, R.G., Bassendine, M.F., Crawford, E.M., et al.: HBsAg-positive chronic liver disease: inhibition of DNA polymerase activity by vidarabine. Br Med J, 2: 531~533, 1978.
- 16) Bassendine, M.F., Chadwick, R.G., Salmerson, J., et al.: Adenine arabinoside in HBsAg-positive chronic liver disease: a controlled study. Gastroenterology, 80: 1016~1022, 1981.
- 17) Fowler, M.J.F., Monjardino, J., Weller, I.V.D., et al.: Analysis of the molecular state of HBV-DNA in the liver and serum of patients with chronic hepatitis or primary liver cell carcinoma and the effect of therapy with adenine arabinoside. Gut, 25: 611~618, 1984.
- 18) Scullard, G.H., Pollard, R.B., Smith, J.L., et al.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection. I. Changes in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside. J Infect Dis, 143: 772~783, 1981.
- 19) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 洌, 他: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- β 療法, 肝胆膵, 9: 611~631, 1984.
- 20) Sacks, S.L., Scullard, G.H., Pollard, R.B., et al.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection: pharmacokinetics and side effects of interferon and adenine arabinoside alone and in combination. Antimicrob Agents Chemother, 21: 93~100, 1982.
- 21) 小俣政男, 今関文夫, 横須賀収, 他: B 型肝炎に対する Adenine Arabinoside 単独およびステロイド剤併用療法の有用性について, 肝胆膵, 11: 811~819, 1985.
- 22) Perrillo, R.P., Regenstein, F.G., Bodicky, C.J., et al.: Comparative efficacy of adenine arabinoside 5' monophosphate and prednisone withdrawal followed by adenine arabinoside 5' monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis type B. Gastroenterology, 88: 780~786, 1985.

[特別掲載] (昭和60年12月27日受付)