C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b とリバビリン 併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討

西田真佐夫¹, 島田志美², 斎藤 誠³, 加藤道夫⁴, 長谷川健次¹

国立神戸病院薬剤科¹, 国立舞鶴病院薬剤科²,
国立病院大阪医療センター薬剤科³, 同消化器科⁴

Study on Decreased Hemoglobin Levels in Combination Therapy with Interferon α -2b and Ribavirin for Chronic Hepatitis C

Masao Nishida¹, Motomi Shimada², Makoto Saito³, Michio Kato⁴ and Kenzi Hasegawa¹

Department of Pharmacy, Kobe National Hospital¹

Department of Pharmacy, Maizuru National Hospital²

Department of Pharmacy, Osaka National Hospital³

Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital⁴

[Received July 3, 2003
Accepted October 24, 2003]

The approval of ribavirin for reimbursement under the health insurance scheme in Japan in 2001 started a new era in interferon (IFN) therapy against chronic hepatitis C, enabling a change from IFN mono therapy to combination therapy with IFN and ribavirin. As the major safety problems of ribavirin, teratogenicity, hemolytic anemia and skin symptoms may be given. Also, there is known to be a greater incidence of decreased hemoglobin (Hb) in combination therapy with IFN α -2b and ribavirin than in the case of IFN mono therapy. Despite this, however, it has been considered that combination therapy may be accomplished if the criteria for reducing the dosage of ribavirin are strictly followed.

In this study, patients receiving combination therapy with IFN α -2b and ribavirin in Osaka National Hospital were followed up to evaluate the decrease in Hb in cases in which the ribavirin was reduced in dosage or discontinued (reduced/discontinued group). Hb levels in this group decreased by 3.0 ± 1.6 g/dL on average after 4 weeks, significantly lower than pretreatment levels. In these subjects, it seemed that the decreased Hb levels after 4 weeks of the combination therapy aggravated anemia symptoms and subjective symptoms such as general fatigue, with the result that combination therapy could not be accomplished.

Key words — chronic hepatitis C, interferon therapy, ribavirin, decreased hemoglobin level

緒 言

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が、1992年に導入されてから10年以上が経過した。日本人の場合、C 型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子型が genotype1b で HCV-RNA 量が分岐鎖 DNA プロブ法で 1 Meq/mL 以上、またはアンプリコア定量法で 100KIU/mL 以上ある IFN 難治性症例が多く、これまで林ら¹⁾や加藤ら²⁾、奥新らなど^{3,4)}により IFN 療法における投与方法の工夫が行われてきた。1998年に McHutchison ら⁵⁾や Poy-nard らなど^{6,7)}が、C 型慢性肝炎患者に対してリバビリン

と IFN α -2b の併用療法と IFN α -2b 単独療法での臨床比較試験を行い、併用療法の高い治療効果と安全性について報告した。現在、欧州肝臓学会(EASL)やアジア太平洋肝臓学会(APASL)などにおいて併用療法を標準的治療法としている。わが国でも1998年から2000年にかけて行われた臨床比較試験の結果^{8,9)}、2001年にリバビリンが保険適応になり、C 型慢性肝炎に対する IFN 療法は、IFN 単独療法から IFN とリバビリンの併用療法という新しい時代になった。リバビリンの安全性上の問題点として、催奇形性と溶血性貧血、皮膚症状などが挙げられる。

今回、われわれは国立病院大阪医療センター(大阪医

¹ 兵庫県神戸市須磨区西落合 3-3-1 ; 3-3-1, Nishiochiai, Suma-ku, Kobe-shi, Hyogo, 654-0155 Japan

² 京都府舞鶴市字行永2410 ; 2410, Ikuei, Maizuru-shi, Kyoto, 625-8502 Japan

^{3,4} 大阪市中央区法円坂 2-1-14 ; 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-shi, 540-0006 Japan

療センター)で行われた併用療法施行症例において追跡調査を行い、リバビリンの減量、または併用療法中止症例(減量・中止群)における要因を明らかにすることを目的に、ヘモグロビン(Hb)値の推移と減少量などについての検討を行ったので報告する。

対 象

平成14年2月より平成15年3月までに大阪医療センター消化器科において、C型慢性肝炎患者で高ウイルス量(HCV-RNA量が分岐鎖DNAプローブ法で1 Meq/mL以上)のIFN初回治療症例、またはIFN治療後再燃症例に対してリバビリンとIFN α -2bの併用療法を行った全症例を対象とした。投与方法は、IFN α -2b 6~10MIU/dayを2週間連日投与後、週3回22週間歇投与に、リバビリン600mg(体重60kg未満)~800mg(体重60kg以上)/dayを連日併用投与とした。

方 法

併用療法施行患者を6カ月間の継続終了群と減量・中止群の2群に分類した。両群において、投与開始2週後、4週後のHb値の推移について投与前値との比較を行った。両群間では投与開始4週後のHb値、およびHb減少量について比較検討を行った。投与前Hb値による(投与前Hb値<12g/dL, 12g/dL≤Hb値<14g/dL, 14g/dL≤Hb値の3群に分類)リバビリンの減量、併用療法中止の割合、投与開始4週後のHb減少量による(Hb減

少量≥3.0g/dL, Hb減少量<3.0g/dLの2群に分類)リバビリンの減量、併用療法中止の割合について調査した。合併症および既往歴については、診断記録より調査した。リバビリンの減量および投与中止基準として、Hb値10g/dL未満で200mg減量とし、8.5g/dL未満でIFNとともに投与中止とした。Hb減少以外の有害事象が発現し、投与量の減量または併用療法中止を行う必要がある場合は、主治医の判断でそれを行うこととした。Hb値の推移における投与前値との比較および群間比較には分散分析を使用し、Hb減少量の群間比較には対応のないt検定を使用した。有意差の判定基準は $p<0.05$ を有意差とした。

結 果

併用療法施行症例は44例であった。うち1例は、抗ウイルス効果が認められないため、主治医の判断により併用療法が中止となったため除外した。解析対象症例43例のうち、IFN初回治療症例が6例、再燃症例が37例であり、継続終了群は23例、減量・中止群は20例(リバビリンの減量症例は7例、併用療法の中止症例は13例)であった。減量・中止群における平均年齢は、 62.1 ± 8.4 歳と継続終了群よりも有意に高く、併用療法開始前の血小板数(PLt)は、平均 $11.6\pm 3.2\times 10^4/\mu\text{L}$ と有意に低値であった。患者背景をTable 1に示す。リバビリンの減量理由の内訳は、Hb値が減量基準に達した症例が6例、併用療法による全身倦怠感症状のため主治医が判断した症例が1例であった。併用療法中止理由の内訳は、Hb値が

Table 1. 患者背景

背景因子	継続終了群	減量・中止群	検定
症例(M/F)	23(18/5)	20(11/9)	
年齢(歳)	56.3 ± 10.9	62.1 ± 8.4	$p<0.05$
セロタイプ(1/2)	19/2 不明 2	16/4	
IFN投与量(6MIU/10MIU)	16/7	11/9	
Rib投与量/day(600mg/800mg)	12/11	11/9	
体重当たりのRib投与量(mg/kg/day)	11.3 ± 2.4 (n=21)	11.8 ± 1.1 (n=14)	N. S
AST(IU/L)	79.6 ± 39.8	75.0 ± 26.5	N. S
ALT(IU/L)	102.2 ± 77.2	95.0 ± 37.7	N. S
T-bil値(mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	N. S
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.6	N. S
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.9 ± 1.6	4.3 ± 1.1	N. S
PLt($\times 10^4/\mu\text{L}$)	15.7 ± 6.4	11.6 ± 3.2	$p<0.05$
Hb値(g/dL)	13.9 ± 1.8	13.7 ± 1.5	N. S
Scr(mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1	$p<0.05$
BUN(mg/dL)	15.5 ± 4.5	15.6 ± 2.7 (n=19)	N. S

mean±S. D
対応のないt検定
 $P<0.05$ N. S. : not significant

中止基準に達した症例が2例、Hb値が減量基準に達しリバビリンを減量後、併用療法による嘔吐症状または眼底出血のため、主治医が併用療法中止と判断した症例が2例であった。全身倦怠感または貧血症状のため主治医が併用療法中止と判断した症例が、それぞれ7例と2例であった(Table 2)。

合併症に関しては、両群において高血圧症、糖尿病、心疾患、鉄欠乏性貧血、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有する患者を認めたが、偏りは認められなかった(Table 3)。中止症例のうち2症例は、心不全(症例7)または甲状腺機能低下症(症例11)に対する投薬を有する症例であった。症例7は、ジゴキシン、ワルファリン、ゾピクロンを継続服用していた。投与開始19週後にHb値は13.3g/dLであったが、全身倦怠感のため主治医の判断により併用療法が中止になった。症例11は、ベンシル酸アムロジピン、テプレノン、エチゾラム、メコ

バラミン、レボチロキシナトリウムを継続服用していた。投与開始1週後にPLtが $2.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少し、IFNが連日投与から間歇投与に変更となり、リバビリンが200mg/day減量になった。投与開始5週後にPLtが $2.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ に回復しHb値は11.6g/dLであったが、全身倦怠感のため主治医の判断により併用療法が中止になった。投与開始前の甲状腺刺激ホルモン(TSH)値は2.09 $\mu\text{U/mL}$ 、遊離トリヨードサイロニン(F-T3)値は2.38 pg/mL、遊離サイロキシン(F-T4)値は0.92ng/dLであり、投与開始5週後においては、それぞれ0.53 $\mu\text{U/mL}$ 、1.98pg/mL、1.08ng/dLに変動しいずれも低値であった。心疾患、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有する他の症例において、その疾患に対する投薬治療は認められなかった。

両群におけるHb値の推移は、投与前値と比べ投与開始2週後、4週後は有意に低下した(Fig. 1)。投与開始

Table 2. 併用療法中止症例

症例	性別	投与前Hb値 (g/dL)	中止時期	中止時Hb値 (g/dL)	リバビリン投与量の経緯	主な中止理由
1	M	15.0	6週	10.5	800mg/day継続	全身倦怠感
2	M	12.1	10週	9.3	600mg/dayから6週後400mg/dayに減量	貧血症状
3	M	13.0	6週	7.3	800mg/day継続	中止基準により
4	M	17.5	12週	12.2	800mg/dayから4週後600mg/dayに減量	全身倦怠感
5	M	14.9	12週	9.9	800mg/day継続	貧血症状
6	M	14.6	12週	11.3	600mg/day継続	全身倦怠感
7	M	15.5	19週	13.3	800mg/day継続	全身倦怠感
8	F	12.8	21週	9.2	600mg/day継続	全身倦怠感
9	F	11.5	6週	8.2	600mg/dayから4週後400mg/dayに減量	中止基準により
10	F	13.9	6週	10.4	600mg/day継続	全身倦怠感
11	F	11.5	5週	11.6	600mg/dayから1週後400mg/dayに減量	全身倦怠感
12	F	11.8	16週	9.7	600mg/dayから8週後400mg/dayに減量	嘔吐
13	F	13.5	16週	10.5	600mg/dayから5週後400mg/dayに減量	眼底出血

Table 3. 合併症および既往歴の比較

疾患名	継続終了群(n=23)	減量・中止群(n=20)
高血圧症	7例	4例
胃・十二指腸潰瘍	5例	5例
不眠症	5例	5例
2型糖尿病	5例	4例
鉄欠乏性貧血	3例	2例
甲状腺機能低下症	3例	4例
肥大型心筋症	2例	なし
めまい症	なし	4例
心不全	なし	2例
神経症	なし	2例
その他	11例	13例

(重複あり)

Fig. 1. Hb 値の推移についての比較

4 週後の Hb 減少量は、継続終了群では平均 1.9 ± 1.4 g/dL、減量・中止群では平均 3.0 ± 1.6 g/dL であり、両群間で有意な差を認めた (Fig. 2)。

投与前の Hb 値別では、Hb 値 ≥ 14 g/dL 群で19例中5例が併用療法中止、3例がリバビリン減量、12g/dL $\leq$ Hb 値 < 14 g/dL 群で17例中5例が併用療法中止、4例がリバビリン減量であった。Hb 値 < 12 g/dL 群で7例中3例が併用療法中止であった (Fig. 3)。投与開始4 週後の Hb 減少量別では、3.0g/dL 以上の減少が発現した16症

例中8例が併用療法中止、3例がリバビリン減量であった。一方、3.0g/dL 未満の減少が発現した27症例中5例が併用療法中止、4例がリバビリン減量であった (Fig. 4)。

考 察

リバビリンは、1972年に合成されたプリンヌクレオシド類似体の抗ウイルス剤で、HCV に対する抗ウイルス効果は認められていない^{10,11)}。1998年から海外で行われた C 型慢性肝炎に対する臨床比較試験の結果、IFN とリバビリンを併用することにより、初回治療、および再治療患者において IFN 単独療法より有効性が高く、安全性は変わらないことが確認された⁵⁻⁷⁾。リバビリンは組織細胞内でリン酸化されリバビリン三リン酸となり、細胞内に存在する。細胞外に排泄されるためには脱リン酸化される必要があるが、赤血球内には脱リン酸化酵素が存在しないために蓄積し、溶血性貧血の原因となる¹²⁾。リバビリン投与開始後、Hb 値は徐々に低下し始め4 週後に定常状態となり、投与終了後4 週後から8 週後に投与前値まで回復することが解っている⁶⁾。

福原らは、SF-36を用いて IFN 投与中における C 型慢性肝炎患者の Health related quality of life (HRQOL) を検討した結果、投与中は未治療患者に比べ HRQOL が有意に低下したと報告している¹³⁾。荒瀬らは65歳以上の IFN 療法での副作用は、65歳未満より重篤であり中止率も高いと報告している¹⁴⁾。わが国での併用療法と単独療法での効果に関する臨床比較試験では、リバビリン併用に伴う明らかな HRQOL の低下は認められなかったと報告している⁸⁾。しかし、比較検討された症例の平均年齢は、併用療法で 50.2 ± 9.4 歳、単独療法で 48.9 ± 9.7 歳であり、荒瀬らやわれわれが今回調査した年齢層より、臨床比較試験での年齢層は低いと考えられた。以上のことと今回の調査結果から考えると、リバビリンの減量または併用療法中止において、年齢的な要因は何らか関与することが考えられた。

また、PLt の減少は肝線維化の進行を表し¹⁵⁾、減量・中止群の PLt は Stage 3 以上の線維化を表していることが考えられた。肝線維化が進行するほど IFN 単独療法の治療効果が低下することはすでに知られており^{15,16)}、肝細胞での IFN レセプター前後での Blocking 因子の存在などが推測されている¹⁵⁾。PLt 低値群においてリバビリンの減量または併用療法中止が起こった要因は、肝線維化によりリバビリンの結合レセプターへの影響などが考えられるが、要因を解明するには、今後症例数を集め、治療前後での肝生検結果とともに検討していく必要があると思われる。

合併症に関してリバビリンの添付文書では、心疾患ま

Fig. 2. Hb 減少量についての比較

Fig. 3. 投与前 Hb 値別によるリバビリンの減量または併用療法中止の割合

Fig. 4. 4 週後の Hb 減少量別によるリバビリンの減量または併用療法中止の割合

たは既往歴のある症例において、Hb 減少により心疾患の悪化または再燃する可能性があり、慎重投与を促している。症例7において投与開始19週後でのHb値が2.2g/dL 減少しており、心不全症状への影響が考えられた。

また、IFN α -2b 製剤において、自己免疫疾患または素因のある症例において、疾患の悪化または顕性化する可能性があり、慎重投与を促している。症例11において投与開始5週後でのTSH 値およびF-T3 値は、投与前に比べ低値に変動しており、併用療法により甲状腺機能低下症状への影響が考えられた。しかし、心疾患、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有するが、その疾患に対する投薬治療のない症例においては、併用療法を完遂する症例もあった。今回の調査では、合併症または既往歴に関する危険因子の解明には至らず、今後症例数を集め、検討していく必要があると思われる。

リバビリンの添付文書では、併用療法開始の際、投与前のHb 値が12g/dL 以上であることと、リバビリンの体重あたり1日投与量が13mg/kg 未満であることを推奨している。今回の調査では、両群とも体重あたり1日投与量は13mg/kg 未満であり、投与前Hb 値が12g/dL 以上ある36例中10例が併用療法中止、7例がリバビリン減量であった。投与前Hb 値は、6カ月間の併用療法を完結できるか否かに関する要因にならないことが考えられた。

一方、McHutchison らは併用療法施行時、投与開始2週後、4週後でのHb 値の測定を促している⁵⁾ことから、両群において投与開始2週後、4週後でのHb 値の推移、およびHb 減少量の調査を行った。リバビリンの血中濃度がほぼ定常状態に到達する投与開始4週後において¹⁷⁾、投与前よりHb 減少が3.0g/dL 発現した症例は、併用療法を継続することにより、Hb 値が併用療法中止基準に達しない場合においても、4週後のHb 減少量が要因となり、貧血症状や全身倦怠感などの自覚症状が増悪することにより、併用療法を完結できなくなる可能性があることが考えられた。

C 型慢性肝炎に対するIFN 療法は、HCV の排除が第一目標であることは言うまでもないが、排除できない症例においてもIFN 療法の肝癌発生抑制効果が報告されている^{18,19)}。APASL のC 型慢性肝炎治療ガイドラインによれば、初回治療、および再治療ともにIFN とリバビリン併用療法を第一選択治療とし、70歳以上の高齢者に対する投与について注意を促している²⁰⁾。今後、HCV の排除、または肝癌発生抑制目的で併用療法が幅広く用いられる可能性がある。併用療法におけるHb 減少の発現頻度は、IFN 単独療法に比べ高いことは知られており、リバビリンの減量基準を遵守すれば併用療法を完遂できると考えられている^{8,9)}。しかし、今回の調査結果より、併用療法を完遂するためにはHb 値によるリバビ

リンの減量基準のみならず、投与前の年齢によるリバビリンの投与量設定基準や、投与開始4週後においてHb 減少量が3.0g/dL 発現した症例に対する減量基準の設定なども、今後、必要と考えられた。

引用文献

- 1) 林紀夫, 笠原彰紀, 尾下正秀, 脇岡泰三, 荻原秀紀, 片山和宏, 加藤道夫, 益澤学, 内藤雅文, 岸田隆, 柏木徹, 浅井晃, 吉原治正, 井上敦雄, 房本英之, 鎌田武信, C 型慢性肝炎に対するインターフェロン- β (IFN- β) 長期投与の検討—多施設共同研究一, 医学と薬学, **39**, 577-584(1998).
- 2) 加藤道夫, 結城暢一, 金子晃, 山本佳司, 益澤学, 林紀夫, 難治性C 型慢性肝炎に対するTwo-step Interferon Rebound Therapy, 消化器科, **33**, 158-163 (2001).
- 3) 奥新浩晃, 森井和彦, 貴志文俊, 湯浅志郎, C 型慢性肝炎に対するIFN- β 1日2回投与およびIFN α -2b 併用療法の有効性, 肝臓, **38**, 11-18(1997).
- 4) 瀬嵐康之, 茶山一彰, 小林正宏, 坪田昭人, 鈴木義之, 鯉田勲, 斎藤聡, 荒瀬康司, 村島直哉, 池田健次, 熊田博光, C 型慢性肝炎に対するIFN- α 及びIFN- β のコンビネーション療法の効果, 肝臓, **38**, 287-291(1997).
- 5) J.G. McHutchison, S.C. Gordon, E.R. Schiff, M.L. Shiffman, W.M. Lee, V.K. Rustgi, Z.D. Goodman, M. H. Ling, S. Cort, J.K. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1485-1492 (1998).
- 6) T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee, C. Niederau, G.S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, J. Albrecht, Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, *Lancet*, **352**, 1426-1432(1998).
- 7) G.L. Daivs, R. Esteban-Mur, V. Rustgi, J. Hoefs, S.C. Gordon, C. Trepo, M.L. Shiffman, S. ZeuZem, A. Craxi, M.H. Ling, J. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1493-1499(1998).
- 8) 豊田成司, 妻神重彦, 安田清美, 泉並木, 大田裕彦, 佐藤謙, 廣瀬雄一, 市田隆文, 富田栄一, 西口修平, 向坂彰太郎, 楠正, インターフェロン無効又は再燃したC 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b とSCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較—二重盲検群間試験法を用いた併用効果の検討—, 臨床医薬, **18**, 539-563(2002).
- 9) 飯野四郎, 松嶋喬, 熊田博光, 清澤研道, 各務伸一, 溝上雅史, 林紀夫, 佐田通夫, 溝口秀昭, 楠正, Genotype 1 b かつ高ウイルス量のC 型慢性肝炎に対する

- インターフェロン α -2b と SCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較—二重盲検群間試験法を用いた用法・用量の検討—, 臨床医薬, **18**, 565-591(2002).
- 10) O. Reichard, J. Andersson, R. Schvarcz, O. Weiland, ribavirin treatment for chronic hepatitis C, *Lancet*, **337**, 1058-1061(1991).
 - 11) A.M.Di Bisceglie, H.S. Conjeevaram, M.W. Fried, R. Sallie, Y. Park, C. Yurdydin, M. Swain, D.E. Kleiner, K. Mahaney, J.H. Hoo-fnagle, Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C, A random-ized, Double-blind, Placebo-controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, **123**, 897-903(1995).
 - 12) 飯野四郎, リバビリン, 日病薬誌, **38**, 451-456(2002).
 - 13) 福原俊一, 日野邦彦, 加藤孝治, 富田栄一, 湯浅志郎, 奥新浩晃, C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の Health Related QOL の測定, 肝臓, **38**, 587-595 (1997).
 - 14) 荒瀬康司, 65歳以上の C 型慢性肝疾患の予後と治療の必要性, 消化器科, **33**, 175-180(2001).
 - 15) 八橋弘, 井上長三, 古賀満明, 矢野右人, C 型慢性肝炎難治例の組織学的特徴, 肝臓, **30**, 279-283 (1995).
 - 16) 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 鯉田勲, 斎藤聡, 池田健次, 熊田博光, 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子, HCV-RNA 陽性の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討, 肝臓, **34**, 1-7(1993).
 - 17) 熊田博光, 泉並木, 廣瀬雄一, Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する SCH 18908(リバビリン)とインターフェロン α -2b 併用投与時の薬物動態の検討, 臨床医薬, **18**, 593-614(2002).
 - 18) 赤松雅俊, 加藤直也, 椎名秀一郎, 白鳥康史, 小俣政男, インターフェロンによる肝臓の予防, 肝胆膵, **35**, 509-513(1997).
 - 19) 林紀夫, 笠原彰紀, C 型肝炎のインターフェロン治療の再評価, 総合臨牀, **45**, 2551-2556(1996).
 - 20) Core working party for asia-pacific consensus on hepatitis B and C, Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region, *Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 825-841(2000).