

## 非アルコール性慢性肝疾患における procollagen type III-N-peptide の臨床的意義について

三浦 正澄    清沢 研道    中村 信    古田 清  
依田 英俊    今井 明彦    吉沢 要    和田 秀一  
袖山 健    宜保 行雄    長田 敦夫    古田 精市  
信州大学医学部第2内科学教室

### The Clinical Significance of Serum Procollagen Type III-N-peptide in Non-alcoholic Chronic Liver Diseases

Masazumi MIURA, Kendo KIYOSAWA, Makoto NAKAMURA,  
Kiyoshi FURUTA, Hidetoshi YODA, Haruhiko IMAI, Kaname  
YOSHIZAWA, Shuichi WADA, Takeshi SODEYAMA, Yukio  
GIBO, Atsuo NAGATA and Seiichi FURUTA

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

In order to evaluate the clinical significance of the procollagen type III-N-peptide (pIIIp) in non-alcoholic chronic liver diseases, the peptide level was measured in sera of 17 patients with chronic persistent hepatitis (CPH), 16 with chronic aggressive hepatitis 2A (CAH 2A), 12 with chronic aggressive hepatitis 2B (CAH 2B), 8 with liver cirrhosis (LC) and in 14 asymptomatic HBs Ag carriers biopsy-proven to have no overt liver disease. The mean serum pIIIp levels (ng/ml) were  $9.4 \pm 2.8$  (n=17) in AsC,  $11.7 \pm 4.5$  (n=42) in CPH,  $21.3 \pm 10.9$  (n=51) in CAH 2A,  $22.9 \pm 6.4$  (n=31) in CAH 2B,  $24.0 \pm 6.3$  (n=24) in LC. The patients with CAH and LC had significantly elevated serum pIIIp levels. The fluctuation of the pIIIp levels during the clinical course was more marked in CAH and LC than in CPH, which was closely associated with the fluctuation of serum transaminase levels. The serum pIIIp level of 20.7 ng/ml (mean+2SD in CPH) could be considered a critical value to differentiate CPH from CAH or LC. It is suggested that the serum pIIIp level correlates with the activity of chronic liver diseases and would reflect the kinetics of hepatic fibrogenesis. *Shinshu Med. J.*, 33: 305-312, 1985

(Received for publication March 20, 1985)

---

**Key words** : procollagen type III-N-peptide, hepatic fibrosis, non-alcoholic chronic liver disease,

プロコラーゲン タイプIII コラーゲン, 肝線維化, 非アルコール性慢性肝疾患

---

## I 緒 言

肝線維化は慢性肝疾患の予後を左右する重要な因子と考えられている。これまで、肝生検により得られた肝組織所見が、肝線維化の程度を知るための唯一の方法で、その進行を動的に把握することは困難であった。1979年 Rhode ら<sup>1)</sup>により、血清中の procollagen type III-N-peptide (pIIIp) の測定が radio immunoassay (RIA) により確立され、肝疾患と密接な関連を有することが報告されて以来、血清 pIIIp値が慢性肝疾患の肝線維化あるいは門脈域の線維化を伴う活動性炎症を反映するとする報告<sup>2)-10)</sup>がみられるが、血清 pIIIp 値を経時的に測定した報告<sup>11)</sup>は少ない。著者らは、非アルコール性慢性肝疾患について血清 pIIIp 値を経時的に測定し、その動態および、その臨床的意義について検討したので報告する。

## II 対象ならびに方法

対象は肝生検により組織学的に炎症性所見の認められない、HBs 抗原の持続陽性者 (asymptomatic HBs Ag carrier, 以下 AsC) 14例、および肝生検あるいは腹腔鏡により診断された慢性肝炎、肝硬変の合計53例である。慢性肝炎の組織学的分類としてはヨーロッパ分類<sup>12)</sup>を用いた。その内訳は chronic persistent hepatitis (CPH) 17例, chronic aggressive he-

patitis 2A (CAH 2A) 16例, chronic aggressive hepatitis 2B (CAH 2B) 12例, liver cirrhosis (LC) 8例で、慢性肝疾患については経時的に2回以上、計165検体を検索した。年齢、性、および各種肝機能検査については、Table 1 に示した。測定に用いた患者血清は、空腹時に採取し、速やかに分離後、測定時まで  $-20^{\circ}\text{C}$  で冷凍保存した。また同時に肝機能検査を施行し、比較検討した。

血清 pIIIp の測定は西ドイツ Hoechst 社製の RIA kit を用いて行った<sup>1)</sup>。すなわち、5, 10, 20, および40倍に PBS で稀釈した血清に pIIIp に対する抗血清を加え、 $4^{\circ}\text{C}$ 、16~24時間保温した後、<sup>125</sup>I で標識した pIIIp を加えてから  $4^{\circ}\text{C}$  で7時間保温し、最後に沈降抗体である anti-rabbit- $\gamma$ -globulin を加えて、さらに  $4^{\circ}\text{C}$ 、16~24時間保温した後、遠沈して沈査中の放射能活性を測定した。pIIIp 濃度 (ng/ml) は50%インターセプト法によって算出した。

推計学的検討は Student-t 検定および  $\chi^2$  (Yate の補正) 検定を用いて行った。

## III 成 績

(1) AsC および慢性肝疾患患者における血清 pIIIp の平均値 (Fig. 1)

血清 pIIIp 値の平均値は AsC  $9.4 \pm 2.8$  ng/ml, CPH  $11.7 \pm 4.5$  ng/ml, CAH 2A  $21.3 \pm 10.9$  ng/

Table 1 Clinical aspects in asymptomatic HBsAg carriers and in patients with chronic liver diseases

Liver histology	AsC	CPH	CAH2A	CAH2B	LC
Number of cases	14	17	16	12	8
Age (yr)					
Mean $\pm$ SD	32 $\pm$ 10	41 $\pm$ 9	39 $\pm$ 9	49 $\pm$ 7	57 $\pm$ 12
Range	21-63	27-60	21-55	33-60	51-80
Men/Women	6/8	9/7	16/0	8/4	7/1
Liver function tests					
T. Bil (mg/dl)	0.6 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.9
T. P (g/dl)	7.3 $\pm$ 0.5	7.6 $\pm$ 0.4	7.4 $\pm$ 0.4	7.7 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 0.6
Albumin (g/dl)	4.3 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.2	4.1 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.4	3.5 $\pm$ 0.4
$\gamma$ -glob. (g/dl)	1.4 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.4
GOT (KU)	24 $\pm$ 6	75 $\pm$ 60	159 $\pm$ 152	139 $\pm$ 106	124 $\pm$ 106
GPT (KU)	21 $\pm$ 7	117 $\pm$ 109	221 $\pm$ 194	139 $\pm$ 92	136 $\pm$ 64
ZTT (KU)	7.5 $\pm$ 2.2	11.3 $\pm$ 4.0	15.0 $\pm$ 5.6	16.6 $\pm$ 5.2	17.0 $\pm$ 4.3
TTT (KU)	6.1 $\pm$ 3.2	10.0 $\pm$ 7.0	15.5 $\pm$ 6.4	20.4 $\pm$ 9.3	19.7 $\pm$ 6.2
Al-p (mIU)	68 $\pm$ 21	72 $\pm$ 17	88 $\pm$ 22	97 $\pm$ 28	136 $\pm$ 63

ml, CAH 2B 22.9±6.4 ng/ml LC 24.0±6.3 ng/ml で CAH 2A, CAH 2B, LC では AsC, CPH に比べ有意に ( $p < 0.01$ ) 高値を示した。

(2) 経過観察中の血清 pIIIp 値の最大値 (Max) と最小値 (Min) (Fig. 2)

血清 pIIIp の最大値は AsC 12.8±2.8 ng/ml, CPH 13.3±4.7 ng/ml, CAH 2A 25.5±14.0 ng/ml, CAH 2B 26.4±6.8 ng/ml, LC 25.9±8.4 ng/ml で、最小値は AsC 8.3±2.1 ng/ml, CPH 10.0±4.7 ng/ml, CAH 2A 15.1±5.6 ng/ml, CAH 2B 19.2±5.8 ng/ml, LC 20.1±5.3 ng/ml であった。最大値と最小値の間には、CAH 2A ( $p < 0.05$ ) および CAH 2B ( $p < 0.01$ ) では有意な差が認められたが、CPH, LC および AsC の各群においては有意な差は認められなかった。また CPH の最大値と比較すると、CAH 2A の最大値 ( $p < 0.01$ ), CAH 2B の最大値 ( $p < 0.01$ ) および最小値 ( $p < 0.05$ ), LC の最大値 ( $p < 0.01$ ) および最小値 ( $p < 0.05$ ) との間それぞれ有意な差が認められた。

(3) 血清 GPT 値が正常内および100KU以上を示した時の血清 pIIIp 値 (Fig. 3a, 3b)

血清 GPT 値が100KU 以上を示した症例における血清 pIIIp 値は CPH 13.3±5.3 ng/ml, CAH 2A 24.8±11.7 ng/ml, CAH 2B 24.7±5.8 ng/ml, LC 26.6±4.2 ng/ml で、CPH と比較して CAH 2A, CAH 2B, LC は有意な ( $p < 0.01$ ) 高値を示した (Fig. 3a)。

各群での血清 GPT 値が正常範囲内の場合の血清 pIIIp の平均値は、それぞれ AsC 9.4±2.8 ng/ml, CPH 8.7±2.4 ng/ml, CAH 2A 14.7±6.2 ng/ml, CAH 2B 21.8±2.8 ng/ml, LC 22.9±6.3 ng/ml で、AsC, CPH に比較して CAH 2A ( $p < 0.05$ ), CAH 2B ( $p < 0.01$ ), LC ( $p < 0.01$ ) で有意な高値を示した (Fig. 3b)。

(4) CPH の血清 pIIIp の平均値+2SD と慢性肝疾患の経過中の最大値および最小値との関連 (Fig. 4)

各疾患群における血清 pIIIp 値の経過中の最大値および最小値が CPH における血清 pIIIp の平均値+2SD の 20.7 ng/ml 以下の値を示した頻度はそれぞれ CPH 2/17 (11.8%), 1/17 (5.9%), CAH 2A 10/16 (62.5%), 2/16 (12.5%), CAH 2B 10/12 (83.3%), 5/12 (41.7%), LC 6/8 (75.0%), 5/8 (62.5%) であった。血清 pIIIp 値が経過中 20.7 ng/ml を越えた頻度は CPH に比較して、CAH 2A, CAH 2B, LC

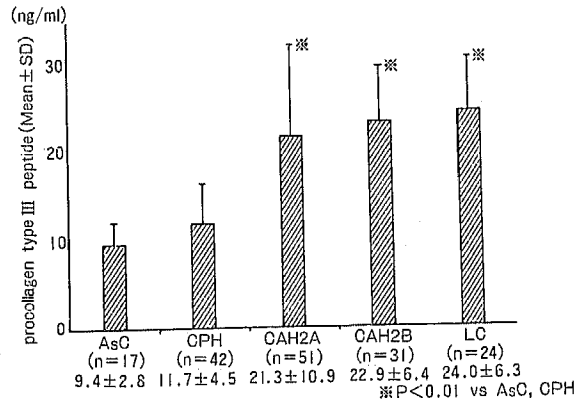


Fig. 1: Serum levels of procollagen type III-N-peptide in various chronic liver diseases. AsC: asymptomatic HBsAg carrier. CPH: chronic persistent hepatitis. CAH 2A: chronic aggressive hepatitis 2A. CAH 2B: chronic aggressive hepatitis 2B. LC: liver cirrhosis. n: number of samples tested. The same abbreviations are used in other figures.

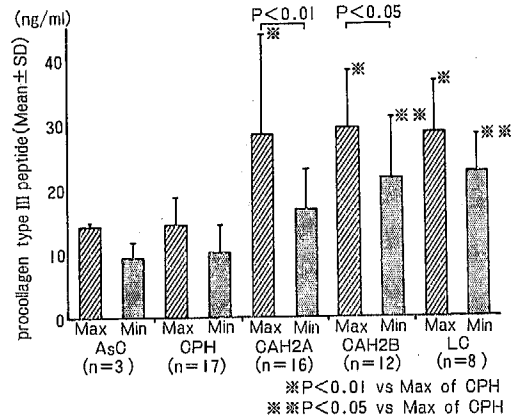


Fig. 2: Comparison of the serum maximum and minimum value of procollagen type III-N-peptide in the clinical course of various chronic liver diseases

では有意に ( $p < 0.01$ ) 高値であった。

(5) 各種慢性肝疾患における血清 pIIIp 値の推移について (Fig. 5a~5e)

CPH 1例, CAH 2A 2例, CAH 2B 1例, LC 1例について経時的に血清 pIIIp 値を測定し、血清 transaminase の変動と対比した (Fig. 5a~5e)。血清 pIIIp

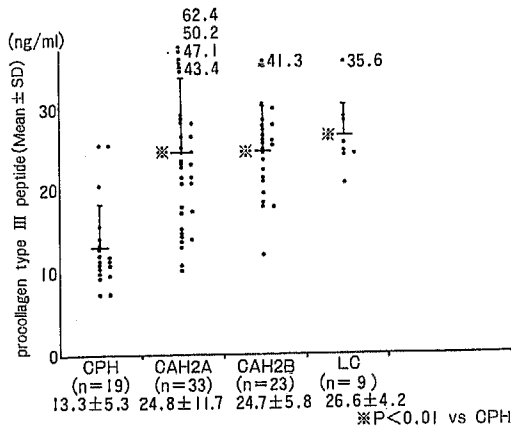


Fig. 3a: Serum levels of procollagen type III-N-peptide in various chronic liver diseases with S-GPT values higher than 100KU.

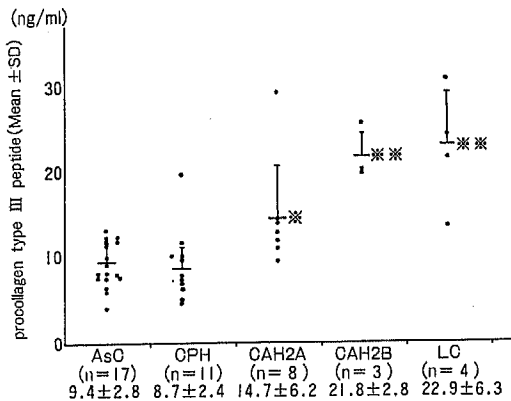


Fig. 3b: Serum levels of procollagen type III-N-peptide in various chronic liver diseases with S-GPT values below 30KU of serum GPT level.

\*p<0.05 vs AsC, CPH, \*\*p<0.01 vs AsC, CPH.

値は血清 GPT 値の変動とほぼ同様な変動を示したが、CAH2B, LC では CPH, CAH2A と異なり、血清 GPT 値が低値の時でも血清 pIIIp 値は高値を呈する傾向が認められた。

(6) 血清 pIIIp 値と各種肝機能検査との関連について (Table 2)

Table 2 に示したごとく血清 pIIIp 値は GOT, GPT, ZTT, Albumin と有意な相関が認められた。

Table 2 Correlation between serum procollagen type III-N-peptide levels and each item of liver function tests

Item	r	p-value
ZTT	r=0.4785	p<0.001
TTT	r=0.3837	n. s
GOT	r=0.6563	p<0.001
GPT	r=0.5982	p<0.001
T, P	r=-0.1512	n. s
Alb	r=-0.4543	p<0.001
γ-gl	r=0.2988	n. s

n, s : not significant

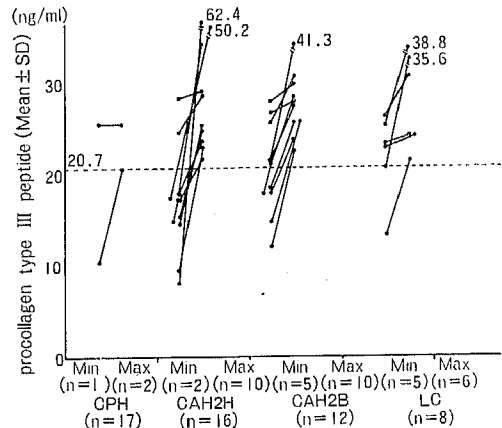


Fig. 4: The frequency of either maximum or minimum of serum procollagen type III peptide levels beyond 20.7ng/ml (mean+2SD in CPH) in chronic liver diseases. Min : minimum, Max : maximum.

#### IV 考 案

肝内のコラーゲンは線維芽細胞をはじめとして脂肪細胞 (伊東細胞), 筋線維芽細胞で生成され, さらに最近ではアルブミン合成能をもつクローン化されたラット肝細胞が *in vitro* でコラーゲンを生成することが実証されている<sup>13)</sup>。肝内のコラーゲンには抗原性の異なる I 型, III 型, IV 型, V 型の 4 種類が存在することが知られている。正常肝では I 型, III 型コラーゲンが主として門脈域と小葉内に間質として分布しており, IV 型, V 型コラーゲンが血管, リンパ管および胆管周囲の基底膜に分布している<sup>14)</sup>。肝線維化の進展とともに, すべてのコラーゲンが増加するが肝硬変になると特に III 型コラーゲンに比べ I 型コラーゲンが優位になるとされている<sup>15)</sup>。

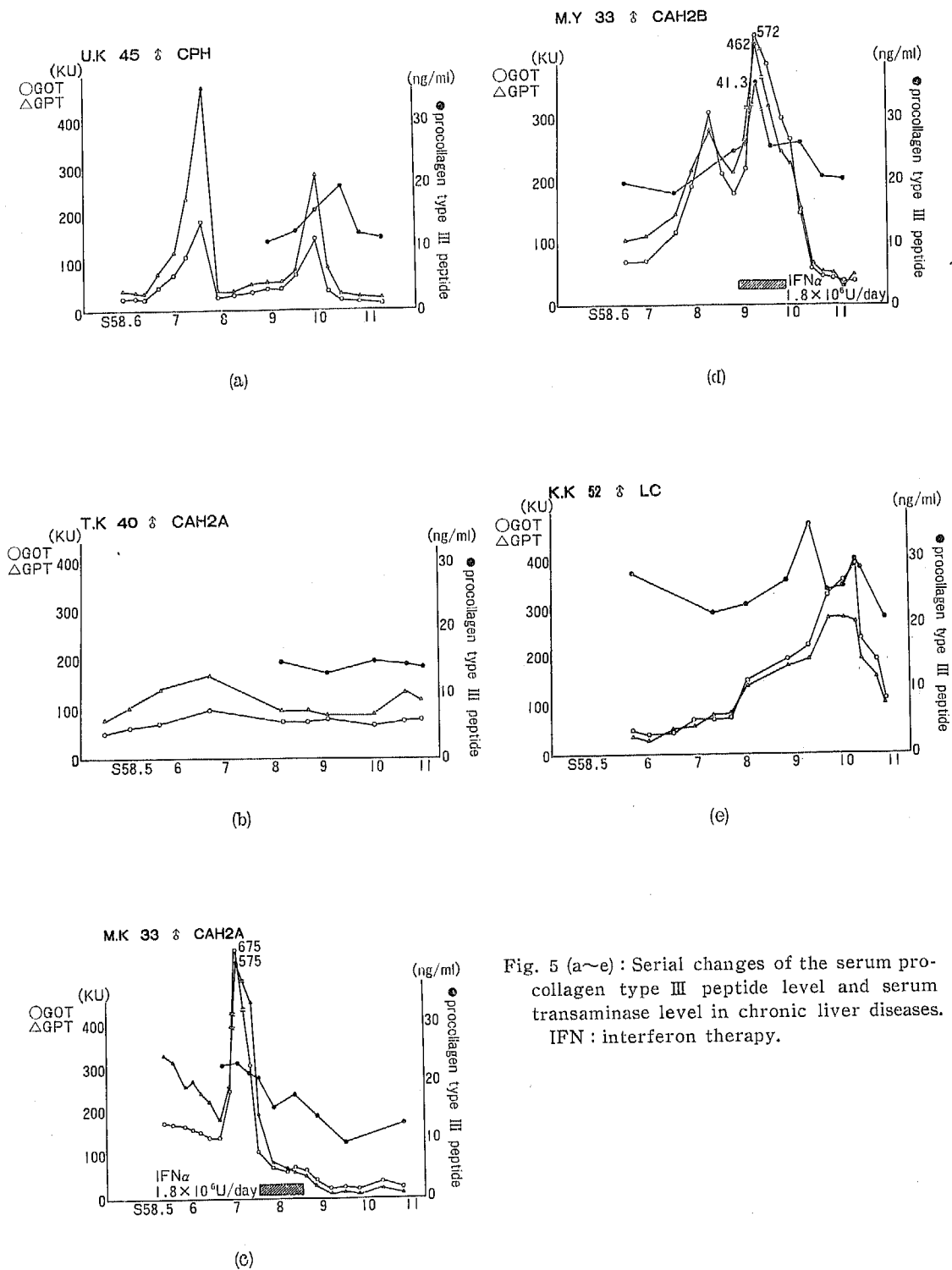


Fig. 5 (a~e) : Serial changes of the serum procollagen type III peptide level and serum transaminase level in chronic liver diseases. IFN : interferon therapy.

コラーゲンの生成過程については、その前駆体としてプロコラーゲンがリボソーム上で生合成され、粗面小胞体、ゴルジ装置を経て細胞外へ分泌される。その後プロコラーゲンペプチダーゼによりN-およびC-末端のペプチドが切り離されてコラーゲン分子（トロポコラーゲン）に変換され、さらに、このトロポコラーゲンの $\alpha$ 鎖の間および分子間相互の間に lysyl oxidase の作用によって架橋（cross linking）が形成されてコラーゲン線維になると考えられている<sup>16)</sup>。このプロコラーゲンからコラーゲンに転換される時遊離するN末端ペプチドの pIIIp は線維合成の指標になると考えられる<sup>17)</sup>。

血清中 pIIIp の測定が1979年 Rohde ら<sup>1)</sup>によりRIAで確立されて以来、各種肝疾患について血清 pIIIp 濃度が測定されているが、その臨床的意義については未だ一致した見解は得られていない。急性肝炎においては、血清 pIIIp 濃度が高値を示し、とくに肝炎の初期に極期がみられ、GPT の減少とともに低下することから、pIIIp は肝細胞壊死の程度と関係していることが推測されている<sup>5)8)</sup>。アルコール性肝疾患については、アルコール性肝炎で著明な高値を呈する<sup>4)6)</sup>一方、脂肪肝では正常域であること<sup>6)10)</sup>は一致した成績であるが、肝線維症については一定の見解が得られていない。非アルコール性慢性肝疾患については、いずれの報告でも CAH はCPH に比べ有意な高値を呈すること<sup>2)3)5)7)10)</sup>に関しては一致した成績であるが、その臨床的意義については、肝線維化の程度を反映しているとする報告<sup>2)3)7)10)</sup>と疾患の活動性炎症と密接に関連し、線維化の程度とは相関しないとする報告<sup>5)</sup>がみられている。非アルコール性慢性肝疾患において経時的に血清 pIIIp 値を測定した著者らの成績では、pIIIp は血清 transaminase の動揺に伴って変動し、疾患の活動性炎症に比例してその変動が大きかった。しかし血清 GPT 値の高低に関係なく CPH に比べ CAH, LC では有意な高値を示した (Fig. 3a, 3b)。また CPH の平均値+2SD の20.7ng/ml を境界値とすることにより、CPH と CAH, LC をある程度、鑑別可能であった。しかし CAH 2A, CAH2B, LC の間には血清 pIIIp 値の有意な差は認められなかった。これらの結果から、血清 pIIIp は肝内の壊死ともある程度の関連があることは、血清 GPT 値との動きと併行していることから示唆されるが、血清 GPT 値が低値で落ち着いている場合については、疾患の活動性炎症を反映していることが推測される。肝線維化との関

連については、血清 pIIIp 値のみから肝線維化の程度を予測することは困難であり、肝線維化の動態を反映しているものと考えられる。

これまで、慢性肝疾患における血清 pIIIp 値の経時的変動を検索した報告は少ない。Weigand ら<sup>11)</sup>は CAH 12例について2年から10年間、血清 pIIIp 値の変動と肝組織所見を対比検討した結果、LC に進展した7例は経時中、血清 pIIIp 値が高値を示していたことから、血清 pIIIp 値の測定は肝線維化の状態および疾患の予後を知るうえで意義があるとしている。今回著者らは、非アルコール性肝疾患について定期的に血清 transaminase の変動との関連を調べた結果、CAH 2B, LC では血清 transaminase の低値の時でも血清 pIIIp 値が高値を示していた。このような場合、血清 pIIIp 値は肝内の活動性炎症および肝線維化の動態を反映し、病変の進行度を示していることが推測される。

最近、RIA kit で測定している pIIIp には、抗原性と分子量の異なる3つの peptide が存在し、病期により出現する peptide がそれぞれ異なることから血清中の pIIIp は線維の合成と分解によって変動することが推測されている<sup>18)</sup>。実際に肝組織内には pIIIp を有するコラーゲンが沈着していることが蛍光抗体法により証明され<sup>19)</sup>、また肝内の線維合成および分解に関与する酵素の生化学的研究から各肝疾患によりそれぞれの酵素活性に差異が認められている<sup>20)</sup>。このようなことから、pIIIp と肝線維化との関連についての諸家の成績の不一致は、個々の疾患の病期の違い、および測定している peptide の性状の違いによることを考慮する必要があると思われる。

肝腫瘍においても、血清 pIIIp 値が著明な高値を示すことから tumor marker としての意義が注目されている<sup>8)21)</sup>。しかし、pIIIp は腫瘍そのものから特異的に産生されるものでなく、また腫瘍の大きさ、および性状との関連についての検討も充分とはいえず tumor marker としての位置付けには、今後多数症例についての検討が必要と思われる。著者らの経験では、手術不能例で黄疸を伴うような症例では著明な高値を呈したが、CPH に2cmの肝癌を合併した症例では正常域であった。(未発表 data)

今後 pIIIp を構成している各 peptide と疾患および病態との関連についての詳細な研究により、pIIIp の臨床的意義が一層明確になるものと推測され、また肝線維化を直接に反映する検査法の確立が望まれる。

V ま と め

非アルコール性慢性肝疾患53例および AsC 14例について、経時的に血清 pIIIp 値を測定し、以下の結果を得た。

(1) 血清 pIIIp の平均値は、CAH と LC では CPH に比べ有意な高値を示した。

(2) 血清 pIIIp は血清 transaminase とともに変動し、CAH では CPH に比べその変動が大きかった。

(3) 経過中 1 回以上、CPH の平均値+2SD の 20.7 ng/ml を越えた症例は、CAH もしくは LC の可能

性が示唆され、血清 pIIIp 値の経時的変動により、CPH と CAH の鑑別がある程度可能であった。

(4) 血清 pIIIp 値は肝内の壊死および活動性炎症と密接に関連していた。また肝線維化の動態も反映していることが推測された。

(5) 慢性肝炎においては、血清 pIIIp 値を経時的に測定することにより、その疾患の予後の推測に有用である可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、血清 pIIIp 値の測定に御協力頂いた信州大学医学部付属病院 RIA 室の丸山喜代次氏に深謝します。

文 献

- 1) Rohde, H., Vargas, L., Hahn, E., Kalbfleisch, H., Bruguera, M. and Timpl, R. : Radioimmunoassay for type III procollagen peptide and its application to human liver disease. *Eur J Clin Invest*, 9 : 451-459, 1979
- 2) Raedsch, R., Stiehl, A., Czygan, P. and Kommerell, B. : Procollagen-type III-peptide : serum concentrations, renal and biliary excretion in chronic liver disease. *Gastroenterology*, 82 : 1240, 1982 (abstr.)
- 3) Frei, A., Zimmermann, A. and Weigand, K. : Serum procollagen-III-aminopeptides (pp) as index of liver fibrosis-new morphometric evidence. *Hepatology*, 2 : 733, 1982 (abstr.)
- 4) Savolainen, E.-R., Goldberg, B., Leo, MA., Velez, M. and Lieber, CS. : Clinical value of serum procollagen peptide radioimmunoassays in alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2 : 682, 1982 (abstr.)
- 5) Colombo, M., Annoni, G., Donato, F., Ninno, ED., Cargnel, A. and Naccarato, R. : Serum type III procollagen aminopeptide (PPN III) in acute and chronic liver disease. *Hepatology*, 2 : 701, 1982 (abstr.)
- 6) Niemela, O., Risteli, L., Sotaniemi, EA. and Risteli, J. : Aminoterminal propeptide of type III procollagen in serum in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 85 : 254-259, 1983
- 7) Frei, A., Zimmermann, A. and Weigand, K. : The N-terminal propeptide of collagen type III in serum reflects activity and degree of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 5 : 830-834, 1984
- 8) 五十嵐省吾, 箕原照昌, 船木直也 : 各種肝疾患患者血清中の Type III procollagen N-peptide の動態, とくに肝癌患者における測定の意義. *肝臓*, 24 : 975-980, 1983
- 9) 中野 博, 川崎恒久, 宮村正美, 福田善弘, 井村裕夫 : N末端III型プロコラーゲンペプチドの血中値の年齢別変動と肝線維化との対比. *肝臓*, 24 : 1230-1234, 1983
- 10) 丸山勝也, 岡崎 勲, 小林利次, 奥野府夫, 亀谷麒与隆, 高木 敏, 織田正也, 石井裕正, 土屋雅春 : 血清 type III procollagen aminopeptide の測定による肝線維化診断の試み. *肝臓*, 25 : 24-32, 1984
- 11) Weigand, K., Zaugg, PY., Frei, A. and Zimmermann, A. : Long-term follow-up of serum N-terminal propeptide of collagen type III levels in patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 5 : 835-838, 1984
- 12) Groote, JD., Desmet, VJ., Gedigk, P., Kord, G., Popper, H., Poulsen, H., Scheuer, P.J., Schmidt, M., Thaler, H., Uehlinger, E. and Wepler, W. : A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, ii, 626-628, 1968
- 13) Sakakibara, K., Saito, M., Ueda, M., Enaka, K. and Tsukada, Y. : Native collagen formation by liver parenchyma cells in culture. *Nature*, 262 : 316-318, 1976

- 14) Konomi, H., Sano, J. and Nagai, Y. : Immunohistochemical localization of type I, III and IV (basement membrane) collagens in the liver. *Acta Pathol Jpn*, 31 : 973-978, 1981
- 15) Rojkind, M., Giambrone, MA. and Biempica, L. : Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*, 76 : 710-719, 1979
- 16) 荒川泰行, 尾崎隆彦, 小林聖明, 天木秀一, 勝原徳道, 松尾 裕 : III型プロコラーゲンN-末端ペプチドの測定. *医学のあゆみ*, 127 : 909-915, 1983
- 17) Fessler, JH. and Fessler, HI. : Biosynthesis of procollagen. *Ann Rev Biochem*, 47 : 129-162, 1978
- 18) Niemela, O., Risteli, L., Sotaniemi, EA. and Risteli, J. Heterogeneity of the antigens aminoterminal propeptide of type III procollagen in human serum. *Clin Chim Acta*, 124 : 39-44, 1982
- 19) Wick, G., Brunner, H., Penner, E. and Timpl, R. : The diagnostic application of specific antiprocollagen sera. II Analysis of liver biopsy. *Int Archs Allergy Appl Immunol*, 56 : 316-324, 1978
- 20) 三浦正澄 : 非アルコール性慢性肝疾患における肝組織内 prolyl hydroxylase 活性と collagenase 活性について. *日消誌* : 投稿中
- 21) Bolarin, DM., Savolainen, E-R. and Kivirikko, KI. : Enzymes of collagen synthesis and type III procollagen amino-propeptide in serum from Nigerians with hepatocellular carcinoma and other malignant diseases. *Int J Cancer*, 29 : 401-405, 1982

(60. 3. 20 受稿)