

**Table 1** Baseline of hepatitis C virus patients with normal serum aminotransferase (ALT) received antiviral therapy

	ALT $\leq$ 30 U/L (group A)	ALT 31-40 U/L (group B)	P-value
No. patients	255	209	
Age	51.6 $\pm$ 13.0	53.5 $\pm$ 13.2	0.548*
Sex (male/female)	112/143	117/92	0.01**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 $\pm$ 2.9	22.8 $\pm$ 3.0	<0.001*
HOMA-IR	2.5 $\pm$ 3.2	5.2 $\pm$ 6.5	0.093*
Genotype: 1/2/others	127/127/1	112/96/1	0.881**
Viral load: low/high	138/117	99/110	0.203**
G1 (low/high)	114/125		
G2 (low/high)	161/62		
Histology			
F stage (0/1/2/3/4)	29/166/48/11/1	22/122/57/6/2	0.169**
Grade (0/1/2/3)	25/187/41/2	7/159/43/0	0.046**
Fatty change† 0-1/2-4	232/23	161/48	0.033**
Iron load‡ 0/1-4	101/15	97/19	0.458**
Ferritin (ng/mL)	83.9 $\pm$ 103.7	118.8 $\pm$ 135.3	0.006*
PLT count ( $\mu$ L)	19.2 $\pm$ 5.4	18.4 $\pm$ 6.1	0.059*
$\geq$ 150 000/<150 000	204/51	141/68	0.002**
Hyaluronate (ng/mL)	60.8 $\pm$ 73.7	69.1 $\pm$ 73.0	0.249*
Duration of antiviral therapy (weeks)	25.6 $\pm$ 12.0	26.1 $\pm$ 12.1	0.297*
Effects of therapy			
SVR/non-SVR	142/113	99/110	0.075**

\*P-values were calculated by Mann-Whitney-U-test. \*\*Fisher-exact-test. 0: no fatty change, 1:  $\leq$ 10%, 2: 11-33%, 3: 34-66%, 4:  $\geq$ 67% of hepatocyte; †no stain by 400 $\times$ , 1: few stains by 250 $\times$ , 2: stains by 100 $\times$ , 3: stains by 25 $\times$ , 4: stains by 10 $\times$ . There were significant differences in sex distribution ( $P = 0.01$ ), BMI ( $P = 0.01$ ), frequency of steatosis ( $P = 0.033$ ), serum ferritin level ( $P = 0.006$ ), grade of hepatic inflammation ( $P = 0.046$ ), incidence of fatty change ( $P = 0.033$ ), serum ferritin level ( $P = 0.006$ ), and the incidence of low PLT counts ( $P = 0.002$ ) between groups A and B. Values are expressed as mean  $\pm$  SD.

ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; PLT, platelet; SVR, sustained viral responders.

duration of therapy between 1995 and 2003 was 26 weeks for IFN monotherapy and 24 weeks for IFN/Riba combination therapy. In principle, 6-10 MU IFN was administered daily for 2 weeks and three times per week subsequently. The daily dosage of ribavirin was 600-1000 mg depending on body weight. Sustained viral responders (SVR) were defined as patients who were negative for serum HCV RNA 6 months after the completion of antiviral therapy.

All of the patients were divided into two groups (group A: ALT  $\leq$  30 U/L, group B: 31 U/L  $\leq$  ALT  $\leq$  40 U/L) which were further divided into two subgroups based on PLT counts: group A-1 and B-1 (PLT counts  $\geq$ 150 000/ $\mu$ L) and groups A-2 and B-2 (PLT counts <150 000/ $\mu$ L).

One hundred and twenty-nine HCV carriers with PNALT were enrolled to determine their long-term prognosis. These patients showed normal serum ALT levels ( $\leq$ 30 U/L) over a 12-month period on at least three

different occasions (PLT counts  $\geq$ 150 000/ $\mu$ L, and body mass index [BMI] <25 kg/m<sup>2</sup>). Thirty-nine patients received serial liver biopsies. The mean follow-up period of the 129 patients was 7.2  $\pm$  3.2 years on 15 November 2006.

### Statistical analyses

Data are expressed as mean  $\pm$  SD. We compared continuous variables using the Mann-Whitney U-test. A frequency analysis and comparison between the groups were performed using the  $\chi^2$ -test or Fisher's exact test and the Mann-Whitney U-test. ANOVA and Tukey's HSD procedure was used to determine the difference between multiple groups. All tests were two-tailed and P-values of less than 0.05 were considered significant. All statistical analyses were performed using Statistical Package of Services Solutions software, version 11.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Table 2 Baseline of hepatitis C virus patients with less than 30 U/L aminotransferase who received antiviral therapy

	PLT $\geq$ 150 000/mL (group A-1)	PLT < 150 000/mL (group A-2)	P-value
No. patients	204	51	
Age	48.4 $\pm$ 12.7	58.7 $\pm$ 7.5	<0.001*
Sex (male/female)	90/114	22/29	1.000**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 $\pm$ 3.0	21.3 $\pm$ 2.4	0.514*
HOMA-IR	2.8 $\pm$ 3.5	1.2 $\pm$ 0.8	0.598*
Genotype: 1/2/others	101/101/2	25/26/0	0.952**
Viral load: low/high	112/92	26/25	0.574**
Histology			
F stage (0/1/2/3/4)	29/142/27/6/0	1/25/21/3/1	<0.001**
Grade (0-1/2,3)	179/25	33/18	<0.001**
Fatty change† 0-1/2-4	188/16	44/7	0.582**
Iron load‡ 0/1-4	82/12	17/3	0.762**
Ferritin (ng/mL)	86.0 $\pm$ 112.1	73.9 $\pm$ 46.6	0.204*
PLT count ( $\mu$ L)	21.0 $\pm$ 4.4	12.1 $\pm$ 2.5	<0.001*
Hyaluronate (ng/mL)	41.8 $\pm$ 56.1	112.5 $\pm$ 109.9	<0.001*
Duration of antiviral therapy (weeks)	25.7 $\pm$ 10.3	27.0 $\pm$ 9.9	0.503*
Effects of therapy			
SVR/non-SVR	115/89	27/24	0.66**

\*P-values were calculated by Mann-Whitney-U-test. \*\*Fisher-exact-test. †0: no fatty change, 1:  $\leq$ 10%, 2: 11-33%, 3: 34-66%, 4:  $\geq$ 67% of hepatocyte; ‡no stain by 400 $\times$ , 1: few stains by 250 $\times$ , 2: stains by 100 $\times$ , 3: stains by 25 $\times$ , 4: stains by 10 $\times$ . There were significant differences in age ( $P < 0.001$ ), distribution of F stage ( $P < 0.001$ ), grade of inflammatory activity ( $P < 0.001$ ), PLT count ( $P < 0.001$ ), and serum-hyaluronic acid ( $P < 0.001$ ) between groups A-1 and A-2. Frequency of F2-4 patients was 16.2% in group A-1 and 51.6% in group A-2. Values are expressed as mean  $\pm$  SD.

BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; PLT, platelet counts; SVR, sustained viral responders.

## RESULTS

### Demographic, clinical, and histological features of 464 HCV carriers with normal serum ALT

THE CHARACTERISTICS OF the 464 HCV carriers with normal serum ALT are shown in Table 1. There were significant differences in sex, frequency of steatosis, serum ferritin levels, BMI, and the incidence of low PLT counts (<150 000/ $\mu$ L) between groups A and B.

There were significant differences in age, fibrosis (F) stage, inflammatory activity, PLT counts, and serum hyaluronate between groups A-1 and A-2 (Table 2). The frequency of stage F2-4 patients was 16.2% in group A-1, and 49.0% in group A-2 (Table 2). In group B, there were significant differences in age, F stage, PLT counts, and serum hyaluronate between groups B-1 and B-2 (Table 3). There were no F4 patients in group A-1 and B-1, and the frequency of F3 patients was very low compared with those in groups A-2 and B-2 (2.6% vs 7.6%). The PLT counts decreased in proportion to the pro-

gression of liver fibrosis as follows; F0 ( $n = 51$ ); 20.7  $\pm$  5.2  $\times 10^4$ / $\mu$ L, F1 ( $n = 288$ ); 19.8  $\pm$  5.6  $\times 10^4$ / $\mu$ L, F2 ( $n = 105$ ); 16.9  $\pm$  5.3  $\times 10^4$ / $\mu$ L, F3 ( $n = 17$ ); 15.9  $\pm$  4.6  $\times 10^4$ / $\mu$ L, and F4 ( $n = 3$ ); 11.3  $\pm$  3.8  $\times 10^4$ / $\mu$ L.

Of the 464 patients, the frequency of the F0-1 stages was 80.1% and that of the F2-4 stages was 19.9% in patients with PLT counts  $\geq$ 150 000/ $\mu$ L, and it was 50.4% and 49.6%, respectively, in patients with PLT counts <150 000/ $\mu$ L. In patients with PLT counts  $\geq$ 17.0  $\times 10^4$ / $\mu$ L, 80.8% were in stages F0-1 and 19.2% were in stages F2-4, and in patients with PLT counts <17.0  $\times 10^4$ / $\mu$ L, 60.1% were in stages F0-1 and 39.9% were in stages F2-4.

The SVR rates of IFN therapy were 52.4% in F0-1 patients, 49.5% in F2-4 patients ( $P = 0.896$  by Fisher's exact test), and 58.0% and 43.8% ( $P = 0.592$ ) in IFN/Riba therapy, respectively.

In patients with genotype 1b and high viral load, the SVR rate was 12.5%. The SVR rate in genotype 2 patients was 60.4% in the IFN group and 67.7% in the IFN/Riba combination therapy group.



**Table 3** Baseline of hepatitis C virus carriers with 31-40 U/L aminotransferase who received antiviral therapy

	PLT $\geq$ 150 000/mL (group B-1)	PLT < 150 000/mL (group B-2)	P-value
No. patients	141	68	
Age	48.2 $\pm$ 11.9	57.9 $\pm$ 7.5	<0.001*
Sex (male/female)	80/61	37/31	0.751**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 $\pm$ 3.1	22.7 $\pm$ 2.6	0.08*
HOMA-IR	3.0 $\pm$ 2.0	8.2 $\pm$ 9.5	0.8.8*
Genotype: 1/2/others	82/58/1	30/38/0	0.095**
Viral load: low/high	64/77	35/33	0.542**
Histology			
F stage (0/1/2/3/4)	17/91/31/2/0	4/30/26/6/2	<0.001**
Grade (0-1/2,3)	116/25	50/18	0.114**
Fatty change† 0-1/2-4	111/30	50/18	0.10**
Iron load‡ 0/1-4	67/12	30/7	0.762**
Ferritin (ng/mL)	114.4 $\pm$ 116.1	127.2 $\pm$ 167.8	0.869*
PLT count (/ $\mu$ L)	21.5 $\pm$ 4.9	12.2 $\pm$ 2.1	<0.001*
Hyaluronate (ng/mL)	46.9 $\pm$ 35.4	100.7 $\pm$ 0.98.1	<0.001*
Administration of IFN (weeks)	26.1 $\pm$ 11.9	27.7 $\pm$ 11.4	0.983*
Effects of therapy			
SVR/non-SVR	64/77	35/33	0.409**

\*P-values were calculated by Mann-Whitney-U-test. \*\*Fisher-exact-test. †0: no fatty change, 1:  $\leq$ 10%, 2: 11-33%, 3: 34-66%, 4:  $\geq$ 67% of hepatocyte; ‡no stain by 400 $\times$ , 1: few stains by 250 $\times$ , 2: stains by 100 $\times$ , 3: stains by 25 $\times$ , 4: stains by 10 $\times$ . In group B, there were significant differences in age ( $P < 0.001$ ), distribution of F stage ( $P < 0.001$ ), PLT count ( $P < 0.001$ ), and hyaluronic acid ( $P < 0.001$ ) between B-1 and B-2. Frequency of F2-4 was 23.4% in B-1 and 50.0% in B-2, respectively. Values are expressed as mean  $\pm$  SD. BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; IFN, interferon; PLT, platelet counts; SVR, sustained viral responders.

### Demographic, clinical, and histological features of 129 HCV carriers with PNALT

The demographic and clinical features of the 129 HCV carriers with PNALT who were followed up for 7.2 years are shown in Table 4. Normal liver histology was noted in 17 patients, 102 showed minimal to mild CH, and 10 had moderate CH. Steatosis was seen in 7% and iron loading was noted in 12%.<sup>16</sup>

Of the 78 patients followed longer than 7 years (mean follow-up period; 10.4  $\pm$  3.1 years), 11 (14%) had continuously normal ALT (G-1), 43 (55%) showed a transient elevation of ALT (G-2), and 24 (31%) changed to CH with continuously elevated ALT (G-3).

Thirty-nine patients received repeated liver biopsies (2-4 times). Of the 39 patients, six were in G-1, 17 were in G-2, and 16 were in G-3. The intervals between the first biopsy and the last biopsy in these three groups were 7.1, 7.8, and 7.2 years, respectively. The progression of the F stage was noted in two of six in G-1, six of 17 in G-2, and seven of 16 in G-3. The median rates of fibrosis progression per year for these three groups were 0.05, 0.05, and 0.08 fibrosis unit. HCC was not detected in any patients during the follow-up periods.

### Guidelines for the antiviral therapy of HCV carriers with normal serum ALT focused on the inhibition of the development of HCC

Considering the risk of progression to liver cirrhosis and the development of HCC, as well as the expected efficacy and various side-effects of antiviral therapy, an algorithm is needed for the management of HCV carriers with normal serum ALT. The progression rate of liver fibrosis stage was 0.05/year in HCV carriers with PNALT. The annual incidence of HCC in CH-C patients has been reported to be 0.5% at stages F0-F1, 1-2% at stage F2, 3-5% at stage F3, and 7% at stage F4.<sup>4</sup>

In principle, follow up without antiviral treatment is recommended for HCV carriers with PNALT (ALT  $\leq$ 30 U/L) and PLT counts  $\geq$ 150 000/ $\mu$ L, particularly in older patients (i.e. >65 years old), because over 90% show normal or minimal liver damage with good prognoses. However, antiviral therapy is not contraindicated for such patients since roughly 40% are infected with HCV genotype 2,<sup>18</sup> which suggests a high rate of SVR to the therapy with PEG-IFN/Riba.

As for the indication of antiviral therapy for HCV carriers with normal serum ALT ( $\leq$ 40 U/L), the PLT

Table 4 Characteristics of 129 HCV carriers with persistently normal ALT who received liver biopsy

	n = 129	Follow up over 5 years (n = 78)
Follow-up period (years)	7.2 ± 3.2	10.4 ± 3.1
Age (years)	48 (21–77)	45 (29–71)
Male (n = 24)	49.8 ± 16.4	42.3 ± 14.9
Female (n = 105)	47.2 ± 12.5	46.6 ± 11.6
Sex (male/female)	24/105	10/68
ALT (U/L)	8–30	9–30
Male (n = 24)	22.5 ± 5.7	21.1 ± 5.4
Female (n = 105)	21.6 ± 4.8	22.3 ± 5.1
PLT (×10 <sup>9</sup> /mL)	15–31	15–31
Ferritin (ng/mL)	5–225	5–225
Male (n = 24)	76.2 ± 53.5	84.6 ± 59.2
Female (n = 105)	60.0 ± 43.3	66.6 ± 52.5
HCV genotype	G1 (n = 58), G2 (n = 45) Mixed and unclassified (n = 16)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16–27	16–27
Male	22.2 ± 1.7	21.9 ± 1.9
Female	21.3 ± 2.2	21.0 ± 2.4

Values are expressed as mean ± SD.

ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; HCV, hepatitis C virus; PLT, platelet.

count is a good indicator for discriminating as to whether or not they have minimal to mild fibrosis or moderate to advanced fibrosis. Serum hyaluronate levels were significantly higher in HCV carriers with 31–40 U/L ALT having less than 150 000/μL PLT (Table 3). Advanced hepatic F stage, an elevated ALT level, old age (>65 years old), and sex (male) are important risk factors for the development of HCC.<sup>6,18,30</sup> We advocated an algorithm for such patients (Fig. 1) taking into consideration the risk of the progression to cirrhosis and the development of HCC. Therapy with PEG-IFN/Riba is the first-line treatment; therapy for 48 weeks is recommended for genotype 1 patients with high viral load and 12–24 weeks therapy for genotypes 2 and 1 with low viral load.

## DISCUSSION

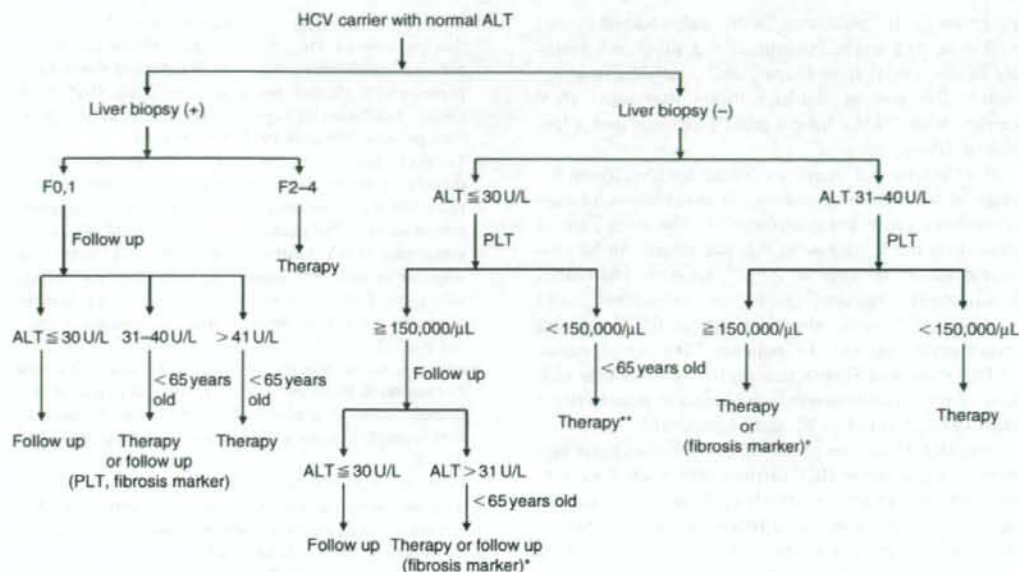
OUR PREVIOUS STUDY in 129 HCV carriers with PNALT demonstrated a predominance of females, higher frequency of genotype 2, minimal to mild liver histology, and very slow progression of hepatic fibrosis.<sup>18</sup> However, over 30% of these patients advanced to CH-C with elevated ALT levels during the 7-year follow up.

There are many reports concerning the natural course of liver fibrosis in CH-C patients, including those who are HCV carriers with normal serum ALT.<sup>19,31–33</sup> More

than half of CH-C patients show progression of F stage from F1 to F2–4 within 10 years, and it was reported that the progression of liver fibrosis in HCV carriers with normal serum ALT was more rapid than was observed in the present study.<sup>23</sup> The main reason for the discrepancy between the report by Puoti *et al.*<sup>23</sup> and our results might be due to the definitions used for the normal range of serum ALT. In our previous study, the patients were HCV carriers with PNALT (ALT ≤ 30 U/L) and PLT counts ≥ 150 000/μL. On the other hand, the patients in the study by Puoti *et al.* had ALT levels ≤ 40 U/L, irrespective of PLT counts, in which cirrhotic patients might be included.<sup>23</sup> However, recent studies have demonstrated that normal ALT levels are less than 30 U/L<sup>24</sup> or 25 U/L in men<sup>40</sup> and less than 19 U/L<sup>24</sup> or 22 U/L in women.<sup>40</sup>

The present study demonstrated that the different distribution of hepatic F stage became remarkable when the A and B groups were divided into two subgroups according to their PLT counts. In HCV carriers with ALT levels ≤ 30 U/L, the frequency of stages F2–3 was 16.2% among those with PLT counts ≥ 150 000/μL; however, the frequency of stages F2–3 was 49.0% in those with PLT counts < 150 000/μL. Conversely, in HCV carriers with ALT levels between 31 and 40 U/L, the frequency of stages F2–4 was 23.4% among those with PLT counts ≥ 150 000/μL and 50.0% in those with PLT counts < 150 000/μL. The PLT count is a useful marker in dis-





**Figure 1** Algorithm for the management of hepatitis C virus (HCV) carriers with normal serum aminotransferase (ALT,  $\leq 40$  U/L) focused on the inhibition of the development of hepatocellular carcinoma. In patients who underwent liver biopsy, F0 and F1 patients younger than 65 years are candidates for antiviral therapy, especially those with genotype 2 after the elevation of serum ALT levels. In patients who did not undergo liver biopsy, ALT and platelet (PLT) levels are good indicators for determining candidates for antiviral therapy. Older patients (>65 years) and/or patients having uncontrolled hypertension, diabetes mellitus, or anemia should not be treated with pegylated interferon and ribavirin. Combination therapy with pegylated interferon and ribavirin for 48 weeks is recommended for patients with genotype 1 and high viral load, and 12-24 weeks therapy is suggested for patients with genotype 2 and genotype 1 with low viral load. \*\*Serum fibrosis markers, such as hyaluronate, might be useful to decide whether patients are candidates for antiviral therapy or not.

criminating between stages F0-1 and F2-4 F in HCV carriers with normal serum ALT ( $\leq 40$  U/L). In the present study, the mean PLT count in F2 and F3 patients was  $16.9 \pm 5.3$  ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ) and  $15.9 \pm 4.6$  ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), respectively. The distribution of the F stage was not significantly different between patients with PLT counts  $\geq 15 \times 10^4/\mu\text{L}$  versus  $< 15 \times 10^4/\mu\text{L}$  and  $\geq 17 \times 10^4/\mu\text{L}$  versus  $< 17 \times 10^4/\mu\text{L}$ .

The SVR rate for genotype 1 patients with high viral load treated with either IFN monotherapy or IFN/Riba were 12.5% and 37.7%, respectively. In genotype 2 patients with high viral load, the SVR rate in the present study was better than the data of Japanese CH-C patients with elevated ALT levels in our previous paper.<sup>6</sup> It was not reasonable to compare the SVR rates between HCV carriers with normal serum ALT and CH-C with elevated ALT in the present study, because the total dosage of

IFN and the duration of treatment were significantly different.

The annual incidence of HCC is correlated with the progression of liver fibrosis, that is, the stage of liver disease.<sup>2-4,6</sup> Sustained low serum ALT levels are also associated with a lower incidence of HCC.<sup>2,4,11</sup> PEG-IFN/Riba therapy is expensive and induces various side-effects. The present results indicate that most HCV carriers with normal serum ALT ( $\leq 40$  U/L) and PLT counts  $\geq 150\,000/\mu\text{L}$  have minimal to mild liver damage, indicating a low risk for the progression to cirrhosis and the development of HCC. This was more remarkable in patients with ALT levels  $\leq 30$  U/L and PLT counts  $\geq 150\,000/\mu\text{L}$ . However, nearly half of the patients with PLT count  $< 150\,000/\mu\text{L}$  have F2 or F3 F stages, indicating a certain risk for the progression to cirrhosis and the development of HCC. Fibrosis

progression is associated with age, baseline and follow-up ALT levels, inflammatory activity and steatosis in the initial liver biopsy, and alcohol consumption.<sup>42</sup> The present results indicate that most HCV carriers with PNALT have a good prognosis and a low risk of developing HCC.

Liver biopsy is a useful procedure for identifying the stage of liver fibrosis; however, it is invasive and may sometimes cause complications.<sup>43,44</sup> The error rate of predicting the F stage with this procedure can be estimated to be as high as 20%.<sup>45</sup> Recently introduced biochemical markers, such as FibroTest,<sup>46</sup> and FibroScan,<sup>47–49</sup> are excellent procedures for identifying liver fibrosis stage in CH-C patients.<sup>50</sup> The combined use of FibroScan and FibroTest is useful for accurately estimating moderate to severe liver fibrosis in most patients with CH-C, but not in F0 and F1 patients.<sup>51</sup>

Recently, Alberti proposed an individualized management algorithm for HCV carriers with PNALT with or without liver biopsy in which HCV genotype, patient age, motivation to receive antiviral therapy, and factors influencing side-effects were included.<sup>52</sup> The algorithm using a combination of serum ALT levels and PLT counts in the present study is simple, but it is useful because it focuses mainly on the inhibition of the progression to cirrhosis and the development of HCC.

#### ACKNOWLEDGMENTS

THIS PROJECT WAS supported in part by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Twelve hepatologists were from the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis (chief: Hiromitsu Kumada, Toranomon Hospital).

#### REFERENCES

- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 1998; 27: 1394–402.
- Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al.* Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999; 30: 653–9.
- Ikeda K, Saitoh S, Arase Y *et al.* Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 11–19.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al.* Interferon therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHHF Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174–81.
- Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A *et al.* Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741–9.
- Okanoue T, Itoh Y, Kirishima T *et al.* Transient biochemical response in interferon therapy decreases the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2002; 23: 62–77.
- Serfaty L, Noursbaum JB, Elghouzi MH, Giral P, Legendre C, Poupon R. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second-generation anti-hepatitis C virus screening test. *Hepatology* 1995; 21: 330–7.
- Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F *et al.* Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1213–19.
- Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccata S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic individuals with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 137: 961–4.
- Tassopoulos NC. Treatment in patients with normal ALT levels. European Association for the Study of the Liver (EASL) International Conference on Hepatitis C, Paris, February 26–27, 1999. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.
- Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 133S–6.
- Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999; 30: 1307–11.
- Nutt AK, Hassan HA, Lindsey J, Lamps LW, Raufman JP. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2000; 109: 62–4.
- Pradat P, Alberti A, Poynard T *et al.* Predictive value of ALT levels for histological findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36: 973–7.
- Hui CK, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransferase. *Gut* 2003; 52: 1644–8.
- Renou C, Halfon P, Pol S *et al.* Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected



- patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002; 51: 585-90.
- 17 Okanoue T, Yasui K, Sakamoto S *et al.* Circulating HCV RNA, HCV genotype, and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. *Liver* 1996; 16: 241-7.
  - 18 Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M *et al.* A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599-605.
  - 19 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179-84.
  - 20 Zeuzem S, Diago M, Gane E *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
  - 21 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 359: 958-65.
  - 22 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
  - 23 Puoti C, Magrini A, Stati T *et al.* Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393-8.
  - 24 Prati D, Taidoli E, Zanelo A *et al.* Updated definition of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-9.
  - 25 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH *et al.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
  - 26 Ishak K, Baptista L, Bianchi L *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
  - 27 MacSween RNM, Anthony PP, Sheuer PJ. *Pathology of the Liver*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
  - 28 Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Maki N *et al.* Antigenicities of group 1 and 2 hepatitis C virus polypeptides: molecular basis of diagnosis. *Virology* 1993; 192: 430-7.
  - 29 Simmonds P, Alberti A, Alter HJ *et al.* A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
  - 30 Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A *et al.* Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon. *Cancer* 2004; 101: 1616-22.
  - 31 Healey CJ, Chapman RWG, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C virus infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminase. *Gut* 1993; 37: 274-8.
  - 32 Ohkoshi S, Tawarayama H, Kuwana K *et al.* A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 465-71.
  - 33 Puoti C, Castellacci R, Montagnese F *et al.* Histological and virological features and follow-up of HCV carriers with normal aminotransferase levels: the Italian Study of the Asymptomatic C Carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-23.
  - 34 Yano M, Kumada H, Kage M *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 332: 1463-6.
  - 35 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINVIR, and DOSVIR. *Lancet* 1997; 346: 825-32.
  - 36 Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi H, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-3.
  - 37 Ghany MG, Kleiner DE, Alter H *et al.* Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97-104.
  - 38 Mathurin P, Moussalli J, Cardaneil J-F *et al.* Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-72.
  - 39 Hui C-K, Belaye T, Montegrado K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38: 511-17.
  - 40 Prati D, Shiffman ML, Diago M *et al.* Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 679-85.
  - 41 Tarao K, Ohkawa S, Tamai S, Miyakawa K. Sustained low serum GPT level below 80 INU in HCV-associated cirrhotic patients by multiagents prevent development of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 1149-54.
  - 42 Boccato S, Pistic R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 297-302.
  - 43 Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000; 32: 477-81.
  - 44 Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 1529-30.
  - 45 Afdal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood test? *Hepatology* 2003; 37: 972-4.
  - 46 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.

- 47 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM *et al.* Transient elastography: a new invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–13.
- 48 Castera L, Vergniol J, Foucher J *et al.* Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343–50.
- 49 Saito H, Tada S, Nakamoto N *et al.* Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29: 97–103.
- 50 Colletta C, Smirne C, Fabris C *et al.* Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferase. *Hepatology* 2005; 42: 838–645.
- 51 Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferase. *Hepatology* 2006; 43: 373–4.
- 52 Alberti A. Towards more individualized management of hepatitis V virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266–74.



&lt;短 報&gt;

## C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン 併用療法におけるインターフェロン網膜症の検討

奥瀬 千晃<sup>1)\*</sup> 池田 裕喜<sup>1)</sup> 長瀬 良彦<sup>1)</sup> 山田 典榮<sup>1)</sup> 岡本 賢<sup>1)</sup>  
 小林 稔<sup>1)</sup> 高橋 秀明<sup>1)</sup> 片倉 芳樹<sup>1)</sup> 松永光太郎<sup>1)</sup> 松本 伸行<sup>1)</sup>  
 四柳 宏<sup>2)</sup> 小池 和彦<sup>2)</sup> 飯野 四郎<sup>3)</sup> 鈴木 通博<sup>1)</sup> 伊東 文生<sup>1)</sup>

**緒言:** インターフェロン (IFN) は多様な副作用を呈し、眼科領域の副作用としては眼底出血または綿花様白斑などの IFN 網膜症が報告されている<sup>1)</sup>。今回、C 型慢性肝炎 (CHC) に対するペグインターフェロン (PegIFN)・リバビリン (RBV) 併用療法における IFN 網膜症の発症率および危険因子について検討した。

**対象と方法:** 2005 年 1 月から 2006 年 8 月に PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 48 週併用療法を施行され、経時的眼底観察が可能であったセログループ (SG) 1 型・高ウイルス量 (100 KIU/ml 以上) CHC 37 例および SG 1 型・低ウイルス量 (100 KIU/ml 未満) CHC 2 例 (再治療例) の計 39 例を対象とした。男性 19 例、女性 20 例で平均年齢は  $53.2 \pm 12.0$  歳であった。高血圧症 (収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上) を 11 例、糖尿病を 2 例で合併し、Body Mass Index 25 以上を 12 例に認めた。眼底は治療前、治療開始後 2 週、4 週、8 週、24 週、48 週および治療終了後 24 週で観察した。有意差検定は Student's *t*-test および Fisher's exact test で行い、多重ロジスティック回帰分析を用いて危険因子を抽出した。

**結果:** 9 例 (9/39: 23.1%) で IFN 網膜症を発症した。男性 4 例、女性 5 例で平均  $57.4 \pm 6.3$  歳であった (Table 1)。1 例は IFN 単独療法による IFN 網膜症の既往を有していた。1 例のみで治療前眼底所見に Scheie 分類 H2 の高血圧性眼底変化を有していた。発症時期は治療開

始後 2 週 3 例、4 週 2 例、8 週 2 例、24 週 1 例、48 週 1 例で、77.8% (7/9) が治療開始後 8 週以内に発症した。眼底出血を 4 例、綿花様白斑を 4 例、両者を 1 例で認めた (Fig. 1)。本症による治療中止は 1 例であった。同例は眼科にて治療継続可能と判断されたが、患者自身が治療中止を希望した。他の 8 例は経過中に出現と消退を繰り返したが、無治療で経過観察可能であり、治療中止例を含み全例で IFN 治療終了後は消失した。発症例の 66.7% (6/9) で高血圧症を有しており、非発症例に比して有意に高率であった ( $p=0.0078$ )。一方、高血圧症合併 11 例での IFN 網膜症の発症率は 54.5% (6/11) であった。発症例と非発症例の高血圧症罹病平均期間は各々  $6.2 \pm 3.7$  年と  $9.8 \pm 3.6$  年であった。発症例は全例が、非発症例は 3 例が降圧剤投与を受けており、各々の治療開始時平均血圧は  $137.5 \pm 14.4/83.3 \pm 6.5$  mmHg および  $126.0 \pm 19.8/76.8 \pm 14.8$  mmHg と同等であった。年齢、性、合併疾患、治療前血球値およびウイルス量を用いた多重ロジスティック回帰分析では、高血圧症が危険因子として抽出された (Table 2)。

**考察:** IFN 単独療法による IFN 網膜症の発症率は 24-49% とされ、多くは治療開始後 8 週以内に発症し、無症状で出現と消退を繰り返し経過するが、IFN 治療終了後は自然消失する<sup>1,2)</sup>。しかし、有症状例では治療中止を余儀なくされるため、慎重な経過観察が重要となる。我々は、IFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法での IFN 網膜症の発症率は 19.2% で、その 92.8% が治療開始後 12 週以内に発症したことを報告した<sup>3)</sup>。今回の検討では、PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法における IFN 網膜症の発症率は 23.1% で、その 77.8% が治療開始後 8 週以内に発症した。IFN 網膜症は高血圧症合併例において高頻度に発症することが報告されている<sup>2,3)</sup>。IFN 網膜症の発症機序は明らかではないが、ラットにおいて IFN 投与によ

1) 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科

2) 東京大学医学部感染症内科

3) 静山会清川病院肝臓病センター

\*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

&lt;受付日2008年7月4日&gt;&lt;採択日2008年9月12日&gt;

**Table 1** Profiles and initial laboratory data of patients with and without retinopathy during PegIFN- $\alpha$ 2b and ribavirin combination therapy

	Total	Retinopathy (+)	Retinopathy (-)
Patients			
Number	39	9	30
Age (yr)	53.2 $\pm$ 12.0	57.4 $\pm$ 6.26	52.0 $\pm$ 13.0
Sex (M/F)	19/20	4/5	15/15
Hypertension (Yes/No)	11/28	6/3	5/25 ※
Diabetes mellitus (Yes/No)	2/37	1/8	1/29
Obesity (BMI > 25) (Yes/No)	12/27	2/7	10/20
Peripheral blood cell count and coagulation test			
White blood cell ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	5.26 $\pm$ 1.48	5.67 $\pm$ 1.19	5.13 $\pm$ 1.54
Hemoglobin (g/dl)	14.0 $\pm$ 1.29	13.6 $\pm$ 1.83	14.1 $\pm$ 1.05
Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	17.2 $\pm$ 4.61	15.2 $\pm$ 2.76	17.8 $\pm$ 4.86
Prothrombin time (%)	89.9 $\pm$ 10.1	88.4 $\pm$ 6.75	90.3 $\pm$ 10.9
Viral factor			
Viral load (high titer/low titer)	37/2	8/1	29/1

※ Retinopathy (+) vs Retinopathy (-):  $p=0.0078$  (Fisher's exact test)

BMI: body mass index

**Table 2** Logistic regression analysis of factors associated with retinopathy in PegIFN- $\alpha$ 2b and ribavirin combination therapy

Factor	P	Odds ratio	95% confidence interval
Age	0.60	0.34	0.03-3.2
Sex	0.93	0.8	0.2-3.6
Hypertension	0.012	10.0	1.9-54.0
Diabetes mellitus	0.94	3.63	0.2-64.59
Obesity	0.82	0.57	0.1-3.2
White blood cell count	0.73	7	0.3-162.2
Hemoglobin	0.24	4.5	0.7-28.0
Platelet count	0.35	3.1	0.54-17.2
Prothrombin time	0.94	0	1-1
Level of HCV RNA	0.95	0.28	0.01-4.9

り白血球粘着能亢進が惹起され、白血球の網膜毛細血管への沈着が確認されたことから、網膜毛細血管循環障害の関与が推測されている<sup>4)</sup>。高血圧症では動脈硬化による動脈径狭小化を有しており、この高血圧性動脈硬化に IFN による血球系の作用が加わることが、高血圧症合併例における IFN 網膜症に寄与するものと考えられた。今回の検討でも IFN 網膜症発症例の 66.7% で高血圧症の合併を有し、さらに多重ロジスティック回帰分析により高血圧症が IFN 網膜症の危険因子として抽出された。一方、高血圧症治療介入例および高血圧症非合併例も発症の可能性を有し、治療前眼底所見か

らの発症予測が困難であったため、PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法では全例で眼底観察を行い、特に高血圧症合併例では、治療介入の有無によらず IFN 治療開始早期からの短期間での定期的な経過観察が必要であると考えられた。ポリエチレングリコール製剤を用いた場合、従来型製剤に比し長時間の作用持続により、網膜病変も異なる病態を示すことが想定される。しかし、PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法での IFN 網膜症は IFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法に比し、発症時期および発現頻度に若干の差異を認めたものの、全例が無治療で観察可能であった。無論、黄斑部病変では休業や治療中止とすべきである



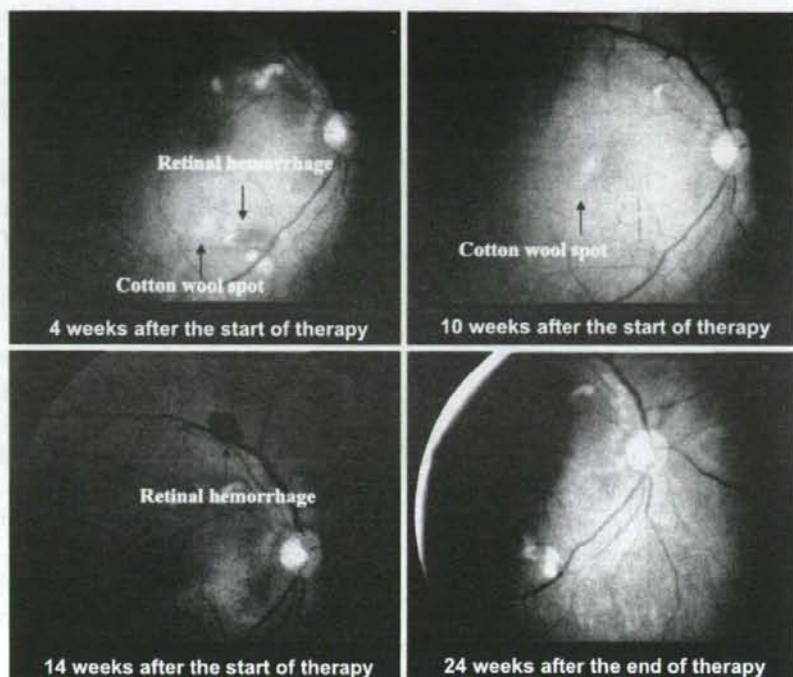


Fig. 1 Fundus photography

Retinal hemorrhage and cotton wool spot appeared 4 weeks after the start of therapy. Although appearance and disappearance of retinopathy were observed repeatedly during therapy, no therapy for retinopathy was needed. Retinopathy disappeared after the end of combination therapy.

が、非黄斑部病変、病変非進展例および無症状例では、開始後早期からの眼科医との連携による短期間での定期的な眼底観察により、IFN 網膜症出現後も治療遂行が可能であると考えられた。今後は症例の蓄積によるさらなる検討が必要である。

**結語：**PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法における IFN 網膜症の発症率は 23.1% であった。眼底観察は全例で行い、特に高血圧症合併例では治療開始早期からの眼底観察が必要であると考えられた。IFN 網膜症出現後も、眼科医との連携による短期間での定期的な眼底観察を行うことで治療遂行が可能であると考えられた。

**索引用語：**

C 型慢性肝炎、  
ペグインターフェロン・リバビリン併用療法、  
インターフェロン網膜症

**文献：**1) Hayasaka S, Fujii M, Yamamoto Y, et al. Br J Ophthalmol 1995; 79: 150—152 2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, et al. World J Gastroenterol 2006; 12: 3756—3759 3) Schlman JA, Liang C, Kooragayala LM, et al. Ophthalmology 2003; 110: 437—442 4) Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, et al. Arch Ophthalmol 1996; 114: 726—730

## 英文要旨

**Frequency and risk factors for retinopathy associated with pegylated interferon  $\alpha$ 2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C**

Chiaki Okuse<sup>1\*</sup>, Hiroki Ikeda<sup>1</sup>,  
Yoshihiko Nagase<sup>1</sup>, Norie Yamada<sup>1</sup>,  
Masaru Okamoto<sup>1</sup>, Minoru Kobayashi<sup>1</sup>,  
Hideaki Takahashi<sup>1</sup>, Yoshiki Katakura<sup>1</sup>,  
Kotarou Matsunaga<sup>1</sup>,  
Nobuyuki Matsumoto<sup>1</sup>,  
Hiroshi Yotsuyanagi<sup>2</sup>, Kazuhiko Koike<sup>2</sup>,  
Shiro Iino<sup>3</sup>, Michihiro Suzuki<sup>1</sup>,  
Fumio Itoh<sup>1</sup>

**Summary:** We investigated the frequency and risk factors for interferon associated retinopathy in 39 patients with chronic hepatitis C who were treated by pegylated interferon  $\alpha$ 2b and ribavirin combination therapy for 48 weeks. Optic fundi were examined before, 2, 4, 8, 24, and 48 weeks after the start and 24 weeks after the end of therapy. Nine patients (23.1%) developed ret-

inopathy. No patient complained of visual disturbance. Retinopathy disappeared in all patients after the end of therapy. Hypertension was found to be the factor for predicting retinopathy by multiple logistic regression analysis. It is suggested that patients who are being treated for pegylated interferon and ribavirin combination therapy, particularly those with hypertension, should undergo periodic examination of the optic fundi.

**Key words:** Chronic hepatitis C,  
Pegylated interferon and ribavirin  
combination therapy,  
Interferon associated retinopathy

*Kanzo* 2008; 49: 520—523

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
- 2) Department of Infectious Disease, Internal Medicine, University of Tokyo
- 3) Center of Liver Disease, Kiyokawa Hospital

\*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp



## &lt;症例報告&gt;

ペグインターフェロン・リバビリン72週併用療法後の再燃に対し、  
インターフェロン単独療法の追加にて著効を得たC型慢性肝炎の1例

奥瀬 千見<sup>1)\*</sup> 公文 大輔<sup>1)</sup> 小林 稔<sup>1)</sup> 遠藤 陽<sup>1)</sup> 木下 雄一<sup>1)</sup>  
 野口 陽平<sup>1)</sup> 伊澤 直樹<sup>1)</sup> 小澤俊一郎<sup>1)</sup> 中原 一有<sup>1)</sup> 山田 典栄<sup>1)</sup>  
 岡本 賢<sup>1)</sup> 高橋 秀明<sup>1)</sup> 片倉 芳樹<sup>1)</sup> 松永光太郎<sup>1)</sup> 松本 伸行<sup>1)</sup>  
 石井 俊哉<sup>2)</sup> 四柳 宏<sup>3)</sup> 飯野 四郎<sup>4)</sup> 鈴木 通博<sup>1)</sup> 伊東 文生<sup>1)</sup>

要旨：症例は59歳、女性。2005年5月、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法を導入した。HCV genotypeは1bで治療前HCV RNA量は980 KIU/mlであった。開始後28週目からHCV RNAは持続陰性となった。Late viral responderと考えられたため72週間に治療期間を延長した。終了後4週目にHCV RNAが再出現し、8週目には2600 KIU/mlまで増加したが、16週目には5 KIU/ml未満となったため、コンセンサス・インターフェロン900万単位の週3回投与を導入した。以後、HCV RNAが陰性を持続したため、24週間で投与終了としたが、Sustained viral responseに至った。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効例であっても再燃後の反跳現象時にインターフェロン単独療法を行うことでHCVを排除させ得る症例があることが示された。

索引用語： C型慢性肝炎 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法  
Two-step interferon rebound 療法

## はじめに

C型慢性肝炎（CHC）は最終的には肝硬変または肝細胞癌へと進行する疾患である<sup>1)</sup>。現在 Genotype 1b・高ウイルス量の難治例に対する標準的治療としてペグインターフェロン・リバビリン（PegIFN・RBV）48週間併用療法が導入され、53-55%の高い著効（Sustained viral response：SVR）率を得ることが可能である<sup>2,3)</sup>。しかし、治療開始後12週目以降のHCV RNA陰性化例、いわゆる Late viral responder（LVR）においては依然SVR率は低値を示している<sup>3)</sup>。現在LVRに対して治療期間を72週間に延長することによる治療成績の向上が試みられているが、SVR率は29-38%にすぎず、治療

の工夫が必要である<sup>4,5)</sup>。我々はPegIFN・RBV72週間併用療法後の再燃に対し、インターフェロン（IFN）単独療法を追加し、SVRを得たCHCの1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：59歳、女性。

現病歴：1998年、胆石発作にて当院入院時にCHCを指摘され、以後当科通院中であった。2005年5月13日、CHCに対する加療目的にて入院となった。

既往症：小児喘息（年齢不詳）、胆嚢摘出術（57歳）、輸血歴なし。

現症：意識清明、身長152.6 cm、体重58.6 kg、体温36.2℃、心拍数68回/分（整）、血圧130/68 mmHg。胸部に異常所見なし。腹部では右季肋部に手術痕を認める。肝脾を触知せず、下腿浮腫なし。神経所見に異常なし。

検査所見：末梢血液検査および凝固所見では白血球5200/μl、赤血球396×10<sup>4</sup>/μl、ヘモグロビン13.1 g/dl、

1) 聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科

2) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

3) 東京大学医学部感染症内科

4) 静山会清川病院

\*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

<受付日2008年7月23日><採択日2008年9月12日>

Table 1 Laboratory Findings

Hematology		Blood Biochemistry		Serology and Others		Hepatitis viral markers	
WBC	5200 / $\mu$ l	TP	7.2 g/dl	CRP	0.08 mg/dl	HBs Ag	(-)
RBC	$396 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	4.3 g/dl	ICG <sub>R15</sub>	15 %	HBe Ab	(-)
Hb	13.1 g/dl	AST	52 IU/L	Hyaluronic acid	50.5 ng/ml	HBs Ab	(-)
Hct	38.2 %	ALT	66 IU/L	ANA	< 40	anti-HCV	(+)
Plt	$16.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	252 IU/L			HCV genotype 1b	
		ALP	288 IU/L	Tumor Markers		HCV RNA	980 KIU/ml
Coagulation		$\gamma$ -GTP	28 IU/L	AFP	8.6 ng/ml		
PT	84 %	ChE	261 IU/dl	PIVKA II	16 mAU/ml		
	(INR 1.11)	Cr	0.59 mg/dl				
APTT	32.6 %	BUN	13.8 mg/dl				
	(cont. 29.7%)	T.Chol	184 mg/dl				
HPT	96 %	T.G	90 mg/dl				
Fbg	202 mg/dl	FBS	103 mg/dl				
		Hb Alc	4.5 %				

ANA: Anti-nuclear antibody

血小板  $16.3 \times 10^4$  / $\mu$ l プロトロンビン活性 84% と異常を認めなかった。血液生化学検査ではアルブミンは 4.3 g/dl と正常であったが、AST 52 IU/l、ALT 66 IU/l と肝酵素の上昇を認めた。HCV genotype は 1b で、HCV RNA 量は 980 KIU/ml であった (Table 1)。また、HCV 非構造蛋白 5A 領域 (non-structural region 5A: NS5A) の Interferon sensitivity determining region (ISDR) にアミノ酸変異を 1 カ所に認め (Fig. 1-a)、Core 領域の 70 および 91 番目のアミノ酸はいずれも野生型であった (Fig. 1-b)。肝生検組織像では門脈域の線維性拡大は中等度であり、単核球を主体とした中等度の炎症性細胞浸潤を認めた。限界板は一部で不明瞭となり piecemeal necrosis を認め、慢性活動性肝炎 (A2/F2) の所見であった。

経過: 2005 年 5 月 18 日より PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法が開始となった。治療開始後 12 週目に HCV RNA の陰性化を認めたが、以後は出現と消退を繰り返し、開始後 28 週目から持続陰性となった。LVR と考えられたため 48 週間の治療期間では SVR を得ることが困難であることが予測され、インフォームド・コンセントのもと 72 週間に治療期間を延長した。PegIFN および RBV の両剤とも減量なく 72 週間の PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法を完遂したが、終了後 4 週目に HCV RNA が再出現した。以後、終了後 8 週目には HCV RNA 2600 KIU/ml、ALT 115 IU/l まで増加したが、終了後 12 週目には ALT が 205 IU/l まで増加する一方で、HCV

RNA 量は 210 KIU/ml まで減少した。さらに、終了後 16 週目には自然経過にて HCV RNA 量は 5 KIU/ml 未満に減少した。そのため、終了後 20 週目の 2007 年 3 月 7 日からコンセンサス・IFN (C-IFN) 900 万単位の週 3 回投与 (自己注射) による IFN 単独療法を導入した。IFN 単独療法導入後、HCV RNA が陰性を持続したため、24 週間で IFN 単独療法を終了とした。終了 24 週後の HCV RNA も陰性であり、SVR と判定された。以後現在まで HCV RNA は陰性を持続している (Fig. 2)。なお、PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法終了後 16 週目の HCV RNA 量が 5 KIU/ml 未満を示した時点の保存血清を用いた検索での HCV RNA 同定は陰性であった。

## 考 案

加藤らは genotype 1・高ウイルス量の CHC に対し、初回 IFN 投与終了後の再燃、いわゆる反跳現象に引き続き HCV RNA 量の急激な減少が起こることに着目し、この時点で IFN を再投与する治療法、すなわち "Two-step interferon rebound therapy: TIRT" を行い、genotype 1b・高ウイルス量の難治例における SVR 率の向上を示した<sup>6,7)</sup>。また、Ide らは Genotype 1 または 2・低ウイルス量の CHC において、初回短期 IFN 投与後の反跳現象に引き続き HCV RNA 量の急激な減少時での IFN 追加投与による TIRT の有用性を示した<sup>8)</sup>。TIRT により genotype 1b・高ウイルス量の難治例が高い SVR 率を得る条件として、加藤らは初回 IFN 投与終了後の



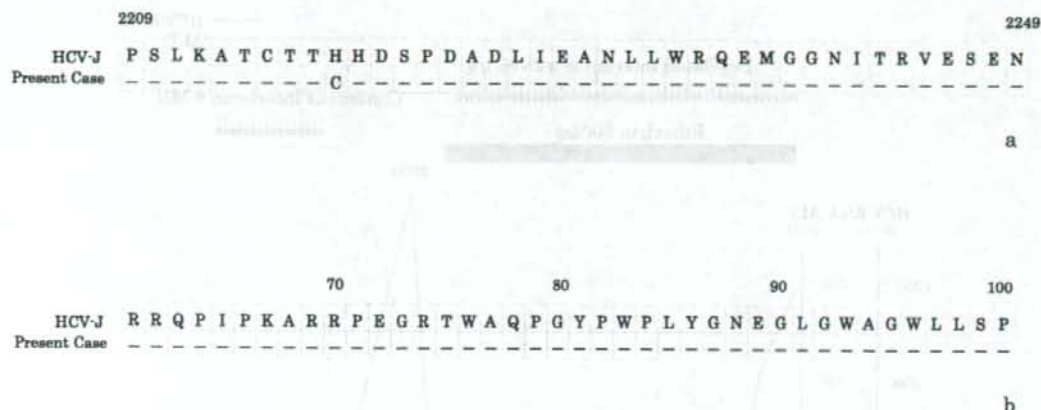


Fig. 1 One amino acid mutation is detected in the interferon sensitivity determining region (a). No amino acid mutation is detected at amino acid 70 and 91 in the core region (b).

反跳現象に引き続く HCV RNA 量の減少がプローブ法で 1 Meq/ml (リアルタイム RT-PCR 法で 100 KIU/ml 相当<sup>9)</sup>)以下となることを挙げており、初回 IFN 投与前の HCV RNA 量が 5 Meq/ml (リアルタイム RT-PCR 法で 500 KIU/ml 相当<sup>9)</sup>)未満の症例の 70.0% が、反跳現象後に 1 Meq/ml 以下への減少を認めたと報告した<sup>7)</sup>。加えて、HCV RNA 量が 1 Meq/ml 以下へ減少する必須条件として初回 IFN 投与終了時の HCV RNA 陰性化を挙げている<sup>7)</sup>。

本例の如く PegIFN・RBV 72 週併用療法が無効であった。いわゆる超難治例においても SVR が得られた理由として、PegIFN・RBV 併用療法終了時の HCV RNA は陰性であり、終了後にウイルス量が反跳現象に継続する急激な減少を認め、5 KIU/ml となった時点で、IFN 単独追加療法が導入できたこと、すなわち TIRT を行ったことが考えられた。本例では保存血清を用いた検討であるが、PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法終了後 16 週目の HCV RNA 同定が陰性であり、非常に強い免疫応答が誘導されたと考えられた。そのため、IFN 単独追加療法による TIRT を導入せずとも HCV が自然排除された可能性は否定できない。IFN 単独療法後の肝炎増悪に引き続く HCV RNA の持続陰性化例の報告も存在するが<sup>10)</sup>、十分な検討はなされておらず、いかなる症例が追加療法の介入がなされずとも SVR に至るのかは不明である。また HCV RNA 同定法の感度は 50 IU/ml が下限であり、本例では PegIFN- $\alpha$ 2b・RBV 併用療法中も HCV RNA が出現と消退を繰り返したことから、

HCV RNA 残存の可能性が否定できずインフォームド・コンセントのもとに C-IFN による TIRT を導入し、結果として SVR を得た。

CHC に対する IFN 療法の治療効果を規定するウイルス側因子として、ウイルス遺伝子型<sup>11)</sup>、ウイルスアミノ酸変異の有無<sup>12-14)</sup>およびウイルス量<sup>15)</sup>の関与が明らかとなっている。Martinot らは治療開始直前の HCV RNA 量が少ないほど SVR 率が高いことを報告しているが<sup>16)</sup>、高ウイルス量症例での自然経過における HCV RNA 量の著しい減少は極めて稀な現象である<sup>17)</sup>。また、ウイルス遺伝子型は不変であり、アミノ酸変異の調節が困難なことから、HCV RNA 量のみが、外的要素の介入により調節し得るウイルス側治療効果規定因子と考えられる。

HCV RNA 量の変動を惹起する手段としては IFN による TIRT<sup>6-8)</sup>の他にコルチコステロイド<sup>18)</sup>および Double filtration plasmapheresis (DFPP) があるが<sup>19,20)</sup>、その作用機序には不明の点が多く、効果の検証も今後必要であると考えられる。対して TIRT は IFN の初回投与後の再燃の際に惹起された免疫学的応答を利用してウイルスの排除を行う方法であり、十分な免疫応答が誘導された症例を対象とすれば高い効果が期待できる治療法であり、前述の治療法と一線を画すものと考えられる。

本例は HCV の NS5A 領域に 1 カ所ではあるがアミノ酸変異を認め、Core 領域の 70 および 91 番目のアミノ酸がいずれも野生型であり、IFN 療法または PegIFN・

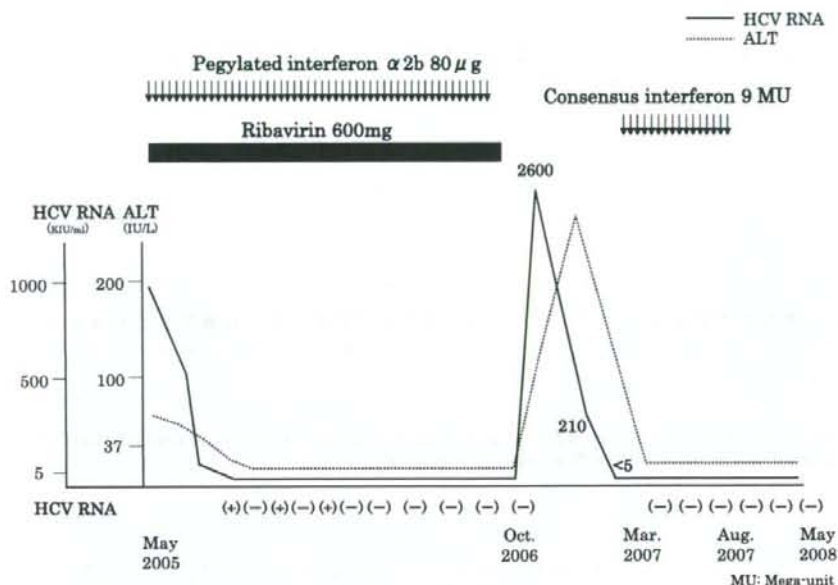


Fig. 2 Clinical course.

RBV 併用療法の効果が期待されたが治療終了後は HCV RNA が再出現し、ウイルス量の著減期での TIRT 導入が有効であった。従って、C-IFN による高い抗ウイルス効果の関与は否定できないが<sup>21)</sup>、追加治療前の HCV RNA 量減少が本例における SVR 獲得に寄与したことが推測され、反跳現象によるウイルス量の変動を活用した TIRT の有用性を裏付けるものと考えられた。

本例が PegIFN・RBV72 週間併用療法に無効であった理由の一つとして、RBV の投与量設定が挙げられる。現在、RBV の投与至適量設定は体重により規定されており、本例では 1 日あたり 600 mg の投与がなされた。一方、RBV 投与至適量の設定法として RBV 全身クリアランス (CL/F)<sup>22)</sup> の有用性が報告されている<sup>23)</sup>。本例では CL/F による RBV 投与至適量は 1 日あたり 854.5 mg と想定され<sup>24)</sup>、RBV 増量投与により PegIFN・RBV 併用療法のみで SVR が得られた可能性を有し、今後の検討が必要であると考えられた。

現在、PegIFN・RBV 併用療法無効例に対する治療としては、IFN の間歇自己注射による治療が保険認可され広まりつつある。PegIFN・RBV 併用療法でウイルスが排除できなくとも、治療後の反跳現象が認められた場合、引き続き TIRT を行うことで SVR を得ることの

できる症例が存在することを本例は示している。

現在、LVR 例に対しては、PegIFN・RBV 併用療法の治療期間を 72 週間に延長することによる治療効果の向上が試みられているが SVR 率は 29.38% であり、高い治療効果を得るには至っていない<sup>15)</sup>。このような超難治例においても治療終了後の ALT 値およびウイルス量の変動を詳細に観察し、反跳現象が認められる場合は適切な時期に TIRT を導入することで SVR を得ることが期待できる。今後さらに症例を蓄積し、検討を重ねるべきであると考えられた。

## 結 語

ペグインターフェロン・リバビリン 72 週間併用療法後の再燃に対し、インターフェロン単独 24 週追加療法にて著効を得た C 型慢性肝炎の 1 例を経験した。Two-step interferon rebound therapy はペグインターフェロン・リバビリン併用療法難治例における治療成績向上に寄与することが示唆された。

## 文 献

- 1) Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective



- on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17-35
- 2) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
  - 3) Freid MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982
  - 4) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-1097
  - 5) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment Extended to 72 Weeks of Peginterferon and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1-Infected Slow Responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688-1694
  - 6) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 他. 難治性 C 型慢性肝炎に対する Two-step Interferon Rebound Therapy の有用性について. *肝臓* 2000; 41: 396-402
  - 7) 加藤道夫, 結城暢一, 金子 晃, 他. 投与方法の工夫 Two-step Interferon Rebound Therapy. *肝胆膵* 2001; 43: 897-903
  - 8) Ide T, Kumashiro R, Hino T, et al. Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels. *Hepatology* 2002; 22: 145-151
  - 9) Kawai S, Yokosuka O, Kanda T, et al. Quantification of hepatitis C virus by TaqMan PCR: comparison with HCV Amplicor Monitor assay. *J Med Virol* 1999; 58: 121-126
  - 10) 小野田昌弘, 宮瀬志保, 森下祐子, 他. Peg-IFN  $\alpha$ 2a 単独治療後の肝炎増悪後, HCV-RNA が陰性化した C 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2007; 48(Suppl): A646
  - 11) Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O, et al. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 558-566
  - 12) 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* 1996; 334: 77-81
  - 13) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Association of amino acid substitution pattern in Core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372-380
  - 14) Hamano K, Sakamoto N, Enomoto N, et al. Mutations in the NS5B region of the hepatitis C virus genome correlate with clinical outcomes of interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1401-1409
  - 15) Yoshioka K, Kobayashi M, Orito E, et al. Biochemical response to interferon therapy correlates with interferon sensitivity-determining region in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J viral hepat* 2001; 8: 421-429
  - 16) Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 214-223
  - 17) Arase Y, Ikeda K, Chayama K, et al. Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2000; 35: 221-225
  - 18) Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, et al. A pilot study of corticosteroid priming for lymphoblastoid interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 953-957
  - 19) 井出達也, 西田秀美, 矢野淳子, 他. C 型慢性肝炎への IFN $\alpha$ -2b・リバビリン療法における二重濾過血漿交換併用療法の臨床的検討. *日本アフェレーシス学会雑誌* 2006; 25: 233-239
  - 20) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology* 2007; 37: 701-710
  - 21) 吉岡健太郎, 佐々木論実彦, 片野義明, コンセンサスインターフェロン. *肝胆膵* 2004; 49: 975-982
  - 22) Kamar N, Chatelut E, Manolis E, et al. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 140-146
  - 23) 佐藤千穂, 兼田麦子, 狩野吉康, 他. C 型慢性肝炎のインターフェロン・リバビリン併用時のリバビリン投与量に関する検討. *医療薬学* 2006; 32: 673-678
  - 24) 豊田成司, 狩野吉康, 赤池 淳, 他. リバビリンの全身クリアランス (CL/F) は貧血に伴う減量・中止に対する最も感度の高い因子である. *肝臓* 2005; 46: 107-118



## A case of chronic hepatitis C in which a 72-week course of pegylated interferon and ribavirin combination therapy resulted in relapse but a subsequent interferon monotherapy could induce sustained virological response

Chiaki Okuse<sup>1\*</sup>, Daisuke Kumon<sup>1</sup>, Minoru Kobayashi<sup>1</sup>, Akira Endo<sup>1</sup>, Yuichi Kinoshita<sup>1</sup>, Yohei Noguchi<sup>1</sup>, Naoki Izawa<sup>1</sup>, Shunichiro Ozawa<sup>1</sup>, Kazunari Nakahara<sup>1</sup>, Norie Yamada<sup>1</sup>, Masaru Okamoto<sup>1</sup>, Hideaki Takahashi<sup>1</sup>, Yoshiki Katakura<sup>1</sup>, Kotaro Matsunaga<sup>1</sup>, Nobuyuki Matsumoto<sup>1</sup>, Toshiya Ishii<sup>2</sup>, Hiroshi Yotsuyanagi<sup>3</sup>, Shiro Iino<sup>1</sup>, Michihiro Suzuki<sup>1</sup>, Fumio Itoh<sup>1</sup>

A 59-year-old woman received pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. Her serum HCV RNA level was 980 KIU/ml and genotype of HCV was 1b. Although her HCV RNA became undetectable 28 weeks after the start of the therapy, duration of the therapy was extended for 72 weeks because of the late viral response. Her HCV RNA reappeared 4 weeks after the end of the therapy. Although the level of HCV RNA increased to 2600 KIU/ml 8 weeks later, it became less than 5 KIU/ml 16 weeks later. Therefore, she was re-treated 3 times a week with 9 MU of consensus interferon. Since she remained negative for HCV RNA thereafter, the therapy was ended 24 weeks after its commencement. Finally, she obtained a sustained virological response.

**Key words:** chronic hepatitis C combination therapy with pegylated interferon and ribavirin  
two-step interferon rebound therapy

*Kanzo* 2008; 49: 495—500

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
- 2) Department of Gastroenterology, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama Seibu Hospital
- 3) Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Tokyo
- 4) Research Center for Liver Disease, Kiyokawa Medical Center

\*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

# テノホビルのHBV感染症に対する効果 (海外での最近の知見)

Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus

四柳 宏

東京大学医学部 生体防御感染症学

2008年40巻13号 (通巻532号) p.37~45

細胞

ニューサイエンス社

## テノホビルのHBV感染症に対する効果 (海外での最近の知見)

Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus

東京大学医学部 生体防御感染症学

四柳 宏

Key words  
HBV感染症,  
テノホビル,  
TDF

### 要約

フマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) のB型肝炎ウイルス (HBV) 単独感染患者に対する2つの第Ⅲ相試験の72週の結果が海外にて報告された。HBe抗原陰性およびHBe抗原陽性のHBV単独感染患者において、TDFは、アデホビル (ADV) に比較して優れた抗HBV作用を示した。また、HBe抗原陰性およびHBe抗原陽性のHBV単独感染患者にADVを投与し、48週目以降、ADVからTDFに切り替えることによって、さらに強いHBV DNA抑制作用が認められた。TDFはADVと同様に忍容性や安全性が良好であった。

海外においては、これまで、HBVに対する核酸アナログは4剤が使用可能であったが、これらの結果を受けて、今年、TDFがヨーロッパおよび米国において承認に至っている。

### はじめに

現在、選択可能なB型慢性肝炎の治療戦略としては、①HBV DNAの複製を直接、阻害する「核酸アナログ」および②ウイルス複製の抑制に加え、免疫増強作用を有する「インターフェロンα (標準およびベグ化)」が主なものであるが、「long-term treatment」としては経口薬で副作用も少ない核酸アナログが有望である。これまで、海外においては、ラミブジン (LAM)、アデホビル (ADV)、エンテカビル (ETV)

およびテルビブジン (L-dT) の4つの核酸アナログが承認されていたが、今年、新たに、フマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) が承認された (2008年4月:ヨーロッパ, 2008年8月:米国)。これらの薬剤の短期的なベネフィットは認められているが、長期的な有効性を検証するデータはまだ十分ではない。TDFについては、第Ⅲ相試験が進行中であり、5年間 (240週間) の観察が計画されているが、2008年4月に72週までの結果が報告された。今回、これらの内容を概説する。

TDFは開環 (acyclic) した糖鎖をもつアデニン誘導体のヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であり、本邦では2004年3月にHIV-1感染症を適応として承認され、鳥居薬品株式会社より「ビリアード®錠」として販売されている。

### 1. HBe抗原陰性のHBV単独感染患者におけるTDFの抗HBV作用 (Study GS-US-174-0102; 102試験)<sup>1, 2)</sup>

本試験は、未治療のHBV単独感染患者 (HBe抗原陰性; pre-core変異を有する患者) 375例を対象に、TDF 300mgの1日1回投与 (以下、TDF群。N=250) とADV 10mgの1日1回投与 (以下、ADV群。N=125) を比較した多施設二重盲検の無作為化コントロール試験である。主要評価項目としては、肝線維化の悪

Hiroshi Yotsuyanagi

: Division of Microbiology Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine University of Tokyo  
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1