

表3 genotype 2 型症例に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法に関する最近の代表的な海外からの報告

文献著者	対象全体* ① IFN 治療歴 ② ALT 値 ③ HCV RNA 量	① Peg-IFN の種類・量 ② リバビリン量	評価した対象**	治療期間	SVR 率
Mangia A. et al ⁸⁾	① 初回投与 ② ALT 上昇 ③ 800 KIU/ml 超 65% 800 KIU/ml 未満 35%	① Peg-IFN α -2b 1.0 μ g/kg ② 体重 \geq 75 kg 1200 mg/日 体重<75 kg 1000 mg/日	RVR 例	12 週	89/102 (87%)
				24 週	31/35 (89%)
			非 RVR 例	24 週	9/18 (50%) ~42/58 (72%)
Shiffman ML. et al ⁹⁾	① 初回投与 ② ALT 上昇 ③ 800 KIU/ml 超 77% 400 KIU/ml 超 7% 800 KIU/ml 未満 400 KIU/ml 未満 16%	① Peg-IFN α -2a 180 μ g ② 一律 800 mg/日	RVR 例	16 週	200/257 (78%)
				24 週	210/247 (85%)
			非 RVR 例	16 週	27/103 (26%)
				24 週	53/100 (53%)

*両論文は genotype 2 型と 3 型をあわせた検討で、2 型患者だけの profile は記載されていなかった。しかし、2 型と 3 型患者で、背景因子に差はなく、2 型患者の profile もこの表の通りとして差し支えない。

**評価した対象、治療期間、SVR 率は、genotype 2 型患者のデータだけを抽出した。RVR, rapid virological response

らなくとも、治療開始 2 週間で 2 g/dl 以上の減少を認めればリバビリンを 200 mg/日減量し中断・中止症例を減らそうという試みで、2 by 2 rule (ツー・バイ・ツー・ルール) として報告されている⁷⁾。

さらに投与中は甲状腺機能障害や耐糖能異常が起こることも知られており、これらに対しても定期的なチェックが必要である。

□ 最近の海外の報告より

以上のように 2 型・高ウイルス量症例に対する Peg-IFN α +リバビリン併用療法の SVR 率は 80~90%と高率である。そのため最近の海外からの報告をみると、治療期間の短縮の可否を論じているが、賛否分かれ結論には至っていない。代表的な 2 編の論文を表 3 で紹介するが^{8,9)}、HCV RNA が治療開始 4 週目までに陰性化した RVR (rapid virological response) 例は 24 週の治療によって約 90%で SVR が得られ、良好な成績といえる。治療期間の短縮は医療経済的に、また副作用の軽減から重要な課題ではあるが、治療期間を

数週間短縮することで SVR 率が下がっては本末転倒である。EBM が確立されていない現状では、RVR 症例でも治療期間はやはり 24 週間にするのが妥当と考える。逆に、RVR が得られなかった症例の 24 週治療での SVR 率は 50~70%程度にとどまる。1 型・高ウイルス量症例で Late responder (治療開始 12 週目に HCV RNA が陽性で、24 週目までに陰性化した症例) は通常の 48 週投与に比べ 72 週に治療期間を延長すると SVR 率が向上することが示されている^{10,11)}。2 型・高ウイルス量の非 RVR 例も SVR 率の向上をめざして、今後治療期間の延長が検討されるものと考えられる。

おわりに

非 RVR 例の投与期間の延長は今後の重大関心事である。SVR 率の改善が証明されれば、ガイドラインが改定されるわけで、常に C 型肝炎治療のガイドラインには注目していきたいものである。

文献

- 1) 日本肝臓学会, 編: 慢性肝炎の治療ガイド 2006, 文光堂
- 2) EASL international Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-28 Feb. 1999 Consensus Statement. *J Hepatol* 30 : 956-961, 1999
- 3) National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement-Management of Hepatitis C. *Hepatology* 36 : S3-S20, 2002
- 4) Strader DS, Wright T, Thomas DL, et al : AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39 : 1147-1171, 2004
- 5) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他 : Genotype 1 かつ低ウイルス量, あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する Peg-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性. *肝胆膵* 52 : 645-663, 2006
- 6) 平成 18 年度厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野). C 型及び B 型肝炎治療の標準化に関するガイドライン B 型および C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究—総括・分担研究報告書—
- 7) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, et al : Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 38 : 52-59, 2008
- 8) Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al : Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352 : 2609-2617, 2005
- 9) Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al : Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 357 : 124-34, 2007
- 10) 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. *Hepatology* 130 : 1086-1097, 2006
- 11) Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, et al : Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131 : 451-460, 2006

Re-evaluation of the Serum Alanine Aminotransferase Upper Normal Limit in Chronic Hepatitis C Patients

Michiyasu Yagura¹, Akihisa Tanaka¹, Hiroshi Kamitsukasa¹, Hiroki Otsuka²,
Sotaro Kanno² and Toshihisa Aoyama³

Abstract

Objective The aim of this study was to re-evaluate the upper limit of normal range (ULN) for serum alanine aminotransferase (ALT) in chronic hepatitis C (CH-C) patients who achieved sustained virological response (SVR) to interferon therapy.

Methods Enrolled in this study were 136 consecutive patients, 84 males and 52 females, mean age 52.1 ± 14.8 years, with CH-C who received interferon therapy during 1992 to 2008 and achieved SVR. AST and ALT levels (3 serial measurements) were measured every 3 to 4 months over one year after termination of interferon therapy and then the measurements were averaged for each patient.

Results The distribution of AST and ALT showed normal distribution. Overall, AST levels were 19.7 ± 3 IU/L and ALT levels were 13.8 ± 3.1 IU/L in all patients, AST levels were 19.8 ± 3 IU/L and 12.9 ± 2.9 IU/L and ALT levels were 14.4 ± 3.2 IU/L and 9.9 ± 3.5 IU/L in male and female patients, respectively. AST level was the highest in the 6th decade and ALT level was in the 5th decade.

Conclusion In this study on CH-C patients with SVR to interferon therapy, ULN of serum ALT and AST were far lower than the current accepted value. We propose that a suitable ULN of serum AST is <25 IU/L and ALT is <20 IU/L in CH-C patients.

Key words: chronic hepatitis C, upper limit of the normal range for serum ALT, sustained virological response, interferon, healthy volunteers

(Inter Med 49: 525-528, 2010)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2653)

Introduction

The combination therapy of peginterferon and rivabirin has been recommended as a first choice for chronic hepatitis C (CH-C) patients with viral genotype 1 and a high titer of HCV-RNA. The sustained virological response (SVR) rate after 48 weeks of treatment at a standard dose is approximately 40 to 50% (1, 2). We often experience that the alanine aminotransferase (ALT) level becomes less than 20 to 25 IU/L after undertaking SVR to interferon therapy. However, the currently accepted ULN for ALT were set on an average of 30 to 50 IU/L. Hence, it is expected that suitable ULN for serum ALT were less than 30 to 50 IU/L. So, we attempted to re-evaluate the ULN for serum ALT in CH-

C patients.

Materials and Methods

Patients

Enrolled in this study were 136 consecutive patients, 84 males and 52 females, mean age 52.1 ± 14.8 years (range 24-75 years) with CH-C who achieved SVR after interferon therapy (interferon α -2b; 56 patients, interferon α -2a; 32 patients, peginterferon α -2b; 22 patients, peginterferon α -2b and rivabirin; 23 patients, peginterferon α -2a and rivabirin; 3 patients) during 1992 to 2008 and were followed up thereafter. Pre-treatment characteristics of patients were as follows; body mass index (BMI) was 22.8 ± 3.4 (range 16.1-

¹Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital, Kiyose, ²The Center of Health Promotion, Sekishinkai Sayama General Clinic, Sayama and ³Sekishinkai Sayama Hospital, Sayama
Received for publication July 3, 2009; Accepted for publication November 24, 2009
Correspondence to Dr. Michiyasu Yagura, myagura.tokyo.hosp@rivo.mediatti.net

Table 1. AST and ALT Levels in Patients with a Sustained Virological Response to Interferon Therapy

	AST(IU/L)	ALT(IU/L)
All cases	19.7 ± 3.0 (17-23)	13.8 ± 3.1 (11-17)
Male	19.8 ± 3.0 (17-23)	14.4 ± 3.2 (11-18)
Female	12.9 ± 2.9 (10-16)	9.9 ± 3.5 (6-23)
Age		
20y~ (n=12)	17.6 ± 2.9 (15-21)	12.6 ± 3.3 (9-16)
30y~ (n=19)	18.2 ± 2.9 (15-21)	13.4 ± 3.0 (10-16)
40y~ (n=14)	19.8 ± 2.8 (17-23)	14.2 ± 3.5 (11-18)
50y~ (n=34)	20.3 ± 3.5 (17-24)	14.4 ± 2.8 (12-17)
60y~ (n=47)	20.8 ± 2.8 (18-24)	13.9 ± 3.0 (11-17)
70y~ (n=10)	19.2 ± 3.5 (16-23)	13.5 ± 3.8 (10-17)

ALT, alanine aminotransferase ; AST, aspartate aminotransferase
Data expressed as mean ± standard deviation (range)

31.2), and serum total cholesterol, triglyceride and fasting glucose levels were 165.9±30.9 mg/dL (range 82-271), 111.8±58.6 mg/dL (range 39-384), 94±20.8 mg/dL (range 65-258), respectively. Liver histology was F1; 20 cases, F2; 39 cases, F3; 43 cases, F4; 5 cases.

Patients who have fatty liver on ultrasound examination and alcohol intake over 160 g a day and are positive for HBs antigen, autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis were excluded.

Measurement of AST and ALT

Serial three times of AST and ALT levels were measured every 3 to 4 months over one year after completion of interferon therapy in each patient because we often experience that ALT levels does not normalize soon after HCV RNA becomes negative. Those AST and ALT levels were individually averaged, and then were totally averaged.

Statistical analysis

Fischer's exact tests were used for analysis of ALT and BMI values between groups. A *p* value of less than 0.05 was regarded as significant.

Results

AST and ALT levels in patients with a sustained virological response to interferon therapy

Overall, AST levels were 19.7±3 IU/L and ALT levels were 13.8±3.1 IU/L, respectively. In male patients, AST and ALT levels were 19.8±3 IU/L and 14.4±3.2 IU/L and in female patients, 12.9±2.9 IU/L and 9.9±3.5 IU/L, respectively. AST level was the highest in the 6th decade and ALT level in the 5th decade (Table 1).

The change of between pre- and post-treatment liver histology in six patients was as follows; F1 to F1, F2 to F1, F2 to F2, F3 to F1, F3 to F2, F4 to F4, respectively.

Distribution of AST and ALT levels in patients with a sustained virological response to interferon therapy

The distribution of serum AST and ALT levels showed normal distribution (Figs. 1, 2).

Discussion

In general check-ups, the serum ALT level is the most commonly used as a laboratory parameter to evaluate the response to various liver medications such as interferon therapy, and for evaluation and follow-up of liver diseases, particularly with hepatitis B and hepatitis C (3, 4). In addition, serum ALT is a surrogate marker for the diagnosis of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) which is the most common cause of elevated serum ALT levels in otherwise serologically negative patients (5, 6) because of the absence of proper screening tools for NAFLD.

The normal range for serum ALT level was set in the 1950s by Karmen et al. (3) and has changed little since then. Current ULN were set, on average, at 30 to 50 U/L in studies conducted over the past 10 years (7-12); however, normal values may vary greatly among laboratories. This was recently challenged by a research group, who claimed that the true normal values are significantly lower than those listed by kit manufactures, and that an accepted, reliable ULN is needed (4, 13). No such ULN has yet been established in a large-scale population-based study.

Recent studies have shown that serum ALT level can be modulated by a number of factors including age, gender, BMI, fasting blood glucose, and serum triglyceride levels (13, 14). These factors are usually not taken into account when the normal ALT range is determined. Prati and colleagues found that in both men and women, ALT levels correlated strongly with BMI and correlated less robustly with serum triglyceride levels (4). ALT levels correlated directly with cholesterol levels in men and with glucose level and the use of medications, and particularly birth control pills, in women. Next, the authors calculated "healthy" ranges for serum ALT levels in 3,927 donors who had a normal MBI and normal serum cholesterol, triglyceride, and glucose levels and who were not taking medications. The ULN for ALT levels decreased from 40 U/L to 30 U/L in men and from 30 U/L to 19 U/L in women. While other studies suggested new ULN for ALT in a very selected population such as blood donors and the general population (4, 13).

In contrast, our study is unique in its population who achieved SVR to interferon therapy. We often experience that serum ALT level after achieving SVR decreases to almost <20 to 25 IU/L, so we attempted to re-evaluate the suitable ULN for serum ALT in CH-C patients. The results showed that the ULN for serum ALT is 25 U/L which is significantly lower than that listed by the manufacturer of the biochemical test for ALT.

We studied the normal range of ALT levels in 485 age- and sex-matched healthy volunteers, 300 males and 185 fe-

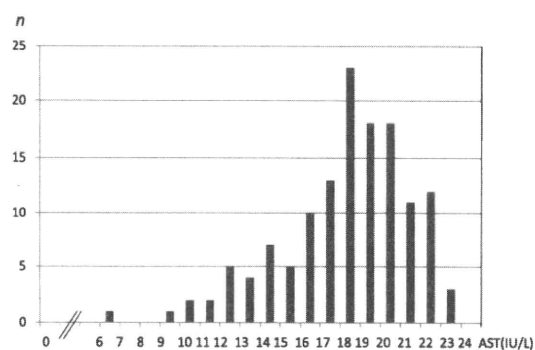


Figure 1. Distribution of AST levels in patients with a sustained virological response to interferon therapy.

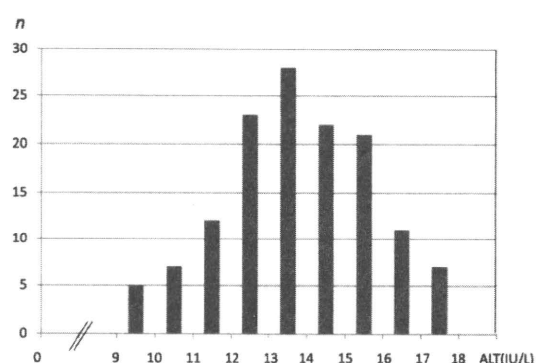


Figure 2. Distribution of ALT levels in patients with a sustained virological response to interferon therapy.

Table 2. Comparison of ALT and BMI Levels between SVR Cases and Healthy Volunteers

	SVR cases			Healthy volunteers		
	n	ALT(IU/L)	BMI	n	ALT(IU/L)	BMI
All cases	136	13.8 ± 3.1	22.8 ± 3.4	485	18.2 ± 10.5	22.7 ± 3.1
Male	84	14.4 ± 3.2	23.2 ± 3.4	300	18.6 ± 24.4	23.2 ± 2.8
Female	52	9.9 ± 3.5	23.1 ± 3.8	185	19.5 ± 12.2	22.1 ± 3.3
Age						
20y~	12	12.6 ± 3.3	21.1 ± 1.7	33	13.0 ± 4.9	22.0 ± 2.8
30y~	19	13.4 ± 3.0	23.1 ± 4.2	52	19.1 ± 10.4	23.1 ± 3.2
40y~	14	14.2 ± 3.5	23.2 ± 4.2	39	17.5 ± 11.1	21.8 ± 4.2
50y~	34	14.4 ± 2.8	23.1 ± 3.1	94	20.1 ± 9.7	22.7 ± 2.8
60y~	47	13.9 ± 3.0 *	22.5 ± 3.0	129	20.0 ± 12.6 *	22.9 ± 2.7
70y~	10	13.5 ± 3.8	22.5 ± 2.8	28	12.6 ± 1.4	22.9 ± 2.6

SVR, sustained virological response; BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase
 AST, aspartate aminotransferase. Data expressed as mean ± standard deviation, * p < 0.05

males, mean age 54.2±9.0 years using 95% percentile, and resulted in 18.2±10.5 IU/L (Table 2). Their BMI was 22.7±3.1 which was the almost same as 22.8±3.2 in our populations and ALT levels were slightly higher than 13.8±3.1 IU/L in our populations but the difference was not significant (p=0.0504). The reasons are not clear as to why ALT values are slightly higher in healthy volunteers than our populations in each decade, although it is a statistical significant difference, between two groups is recognized in only the 6th decade. It does not seem that fatty liver and alcohol intake have an influence on ALT levels because mean BMI did not differ between both groups and patients who drink alcohol over 160 g a day were excluded in both groups. Regarding ALT levels in another cohort of 366 CH-C patients in our hospital, 12 patients (3.3%) had less than 20 IU/L and of which the findings of liver histology of 10 patients were as follows; F0A0; one patient, F1A0; 8 patients and F2A2; one patient.

Thus, this new ULN is useful to consider the indication of the interferon therapy in CH-C with a near normal level of ALT and also to identify whether other causes such as alcohol intake or fatty liver have an influence on the slight

elevation of ALT level after achieving SVR.

The major limitations of our study are the method of subject inclusion and the relatively small subject population. However, we obtained significant and clinically useful findings in this study despite these limitations, thus indicating the need for a larger scale evaluation on this issue.

Conclusion

The present study demonstrated that the currently accepted ULN for serum AST and ALT levels are too high. Our new ULN is significantly lower than that given by the manufacturer of the laboratory test currently used and is useful to consider the indication of interferon therapy in CH-C with a near normal level of ALT level. Further studies are needed to evaluate the clinical significance of this finding.

References

1. Hadziyannis SJ, Settee H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* **140**: 346-355, 2004.
2. Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* **47**: 43-50, 2008.
3. Karmen A, Wroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* **34**: 126-133, 1955.
4. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* **137**: 1-9, 2002.
5. Hay JE, Czaya AJ, Rakela J, et al. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevation of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* **9**: 193-197, 1989.
6. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* **94**: 3010-3045, 1999.
7. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* **342**: 1266-1271, 2000.
8. Zanella A, Conte D, Prati D, et al. Hepatitis C virus RNA and liver histology in blood donors reactive to a single antigen by second-generation recombinant immunoblot assay. *Hepatology* **21**: 913-917, 1995.
9. Prati D, Capelli C, Zanella A, et al. Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* **110**: 178-183, 1996.
10. Alberti A, Morsica G, Chemollo L, et al. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* **340**: 697-698, 1992.
11. Corny-Cantilena C, Van Aden M, Gabbie J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **334**: 1691-1696, 1996.
12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **30**: 1356-1362, 1999.
13. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis. MULTI-VIRC Group. *Hepatology* **27**: 1213-1219, 1998.
14. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States population. *Gastroenterology* **124**: 71-79, 2003.

<症例報告>

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン著効 13 年後に肝組織中ウイルス陰性の状態から発症した肝細胞癌の 1 例

矢倉 道泰* 田中 晃久 上司 裕史

要旨：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与で著効になったにもかかわらず 13 年後に発癌し、しかもその肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べた結果、いずれも検出されなかった 1 例を経験したので報告する。症例は 75 歳の男性で 1994 年より C 型慢性肝炎で当院に通院していた。肝生検では F1A1 であった。HCV は genotypeIIa。IFN α 2a を 24 週間投与し著効になった。

以後半年に一回、採血と腹部超音波検査を行っていたところ 2007 年 8 月、S8 に直径 15 mm の hypoechoic tumor が見つかった。腹部血管造影で腫瘍濃染像を認め CT-AP で同部は陰影欠損像となり、PIVKAI 103 mAU/ml と高値のため肝細胞癌と診断しラジオ波焼灼療法を施行した。PIVKAI は 2 カ月後から現在まで正常化している。2008 年 2 月 1 日に非癌部の肝生検を施行した結果、F1A0 で肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べたが陰性、HCV 抗体価は 1993 年 100.0、2005 年 18.2、2007 年 16.2 と低下、肝組織中の HBs 抗原、HBc 抗原を酵素抗体法で染色されず、肝組織液中の HBV DNA も real time PCR 法で陰性であった。著効後に発癌する例はこれまでも報告されているが IFN 投与から発癌までの期間は本例の 13 年が最長であり、発癌時の肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べた報告はない。以上より発癌の危険因子として HBV の関与は完全に否定できないものの、HCV や進行した線維化、飲酒歴はなく男性で高齢という因子のみが関係したものと推測された。著効後の発癌の病因に関しては今後も検討すべき課題と思われる。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン 著効 HCV RNA プラス鎖
マイナス鎖 肝細胞癌

はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 投与で著効 (sustained virological response : SVR) になったにもかかわらず発癌する例がこれまでにいくつか報告されていて IFN 投与から発癌までの最長期間は 12 年である¹⁾。今回、われわれは SVR 後 13 年目に発癌し、その肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖を調べた結果、いずれも検出されなかった 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：75 歳、男性。

既往歴：肺結核で肺手術時に輸血 (1953 年)。

飲酒歴：なし。

現病歴：1993 年の検診で肝機能障害を指摘され、C 型慢性肝炎として他院に通院していた。1994 年に当科紹介となる。IFN 投与前の肝生検では F1A1。HCV は genotypeIIa。IFN α 2a を 24 週間投与し SVR となる。以後半年に一度、外来通院していた。2007 年 8 月に腹部超音波検査 (US) を施行したところ S8 に直径 15 mm の hypoechoic tumor が見つかり (Fig. 1)、精査加療のために入院となる。

入院時身体所見：身長 166.5 cm、体重 66.3 kg (BMI 23.9)、体温 36.0℃、心肺清、眼球結膜に黄疸なし。肝

独立行政法人国立病院機構東京病院消化器科

*Corresponding author: yagura@tokyo.hosp.go.jp

<受付日 2008 年 10 月 22 日> <採択日 2009 年 3 月 10 日>

Table 1

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	5400 / μ l	Alb	4.6 g/dl	HBsAg	(-)
RBC	451 \times 10 ⁴ / μ l	T.Bil	1.0 mg/dl	HBsAb	(+)
Hb	14.3 g/dl	ZTT	13.1 K-U	HBcAb (\times 200)	(+)
Ht	41.2 %	ALP	252 U/l	HCV Ab	16.2 (+)
Plt	16.310 ⁴ / μ l	AST	25 U/l	HCV RNA	(-)
		ALT	18 U/l	AFP	0.9 ng/dl
Coagulation		γ GTP	49 U/l	PVKA II	103 mAU/ml
PT	98.6 %	ChE	406 U/l		
ICG (R15)	6 %	T-Ch	204 mg/dl		
		TG	92 mg/dl		
		FBS	89 mg/dl		

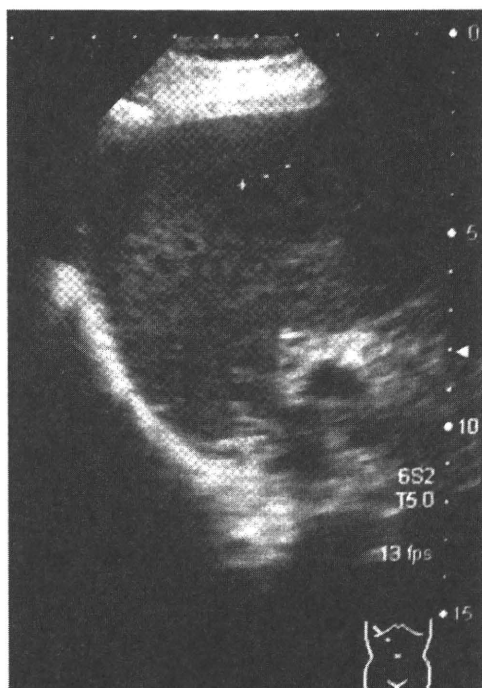


Fig. 1 Ultrasonography shows hypoechoic tumor, 15 mm in diameter in segment 8.

脾腫大なし。下肢浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1) : 肝機能は ICG6% を含め正常。腫瘍マーカーでは AFP 正常で PIVKAI1 103 mAU/ml と高値。保存血清で調べた HCV 抗体価は 1993 年 11 月 100.0, 2005 年 8 月 18.2, 2007 年 9 月 16.2 と低下。HCV は genotype IIa であった。

腹部血管造影 (Fig. 2) : S8 に腫瘍膿染像を認めた。CT-AP で同部に直径 20 mm の陰影欠損像あり。TAE 施行。

ラジオ波焼灼療法 (RFA) : 高齢かつ肺切除して片肺

のため本人が手術を希望しなかったため 2007 年 10 月に RFA を施行。

肝生検 (Fig. 3) : 2008 年 2 月 1 日に肝生検所施行。F1A0。

肝組織中の HCVRNA プラス鎖, マイナス鎖は strand-specific, real time reverse-transcriptase polymerase chain reaction 法を用いて調べたがいずれも検出されなかった。また肝組織中の HBs 抗原, HBc 抗原を酵素抗体法で調べたが染色されず, 肝組織液中の HBV-DNA も real time PCR 法で調べたが陰性であった。

考 案

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療によってウイルスが排除された SVR からの発癌例はこれまで文献上 49 例の報告があり, 発癌までの期間は 1~143 カ月 (平均 46.5 カ月) である¹⁾²⁾。SVR からの発癌の危険因子としては男性, IFN 治療前の進行した線維化, 高齢, 飲酒などされている³⁾⁴⁾。しかし本例では IFN 治療前の組織は F1A1, 13 年後の発癌時は F1A0 で, 飲酒歴はなく肝発癌の危険因子としては男性と高齢のみであった。近年, 発癌年齢は高齢化しており, 組織もこれまで肝硬変が強調されてきたが慢性肝炎からの発癌が増えてきている⁵⁾。

HCV と発癌との関連性に関しては, トランスジェニックマウスによる動物実験で HCV コア蛋白に直接の発癌作用が示されているが⁶⁾ヒトでの HCV の直接的な発癌作用の証明はなく, HCV 関連肝細胞癌の多くは慢性肝疾患, 特に肝硬変の存在を基礎に発生するとされている。

プラス鎖 HCV RNA は標的肝組織において mRNA

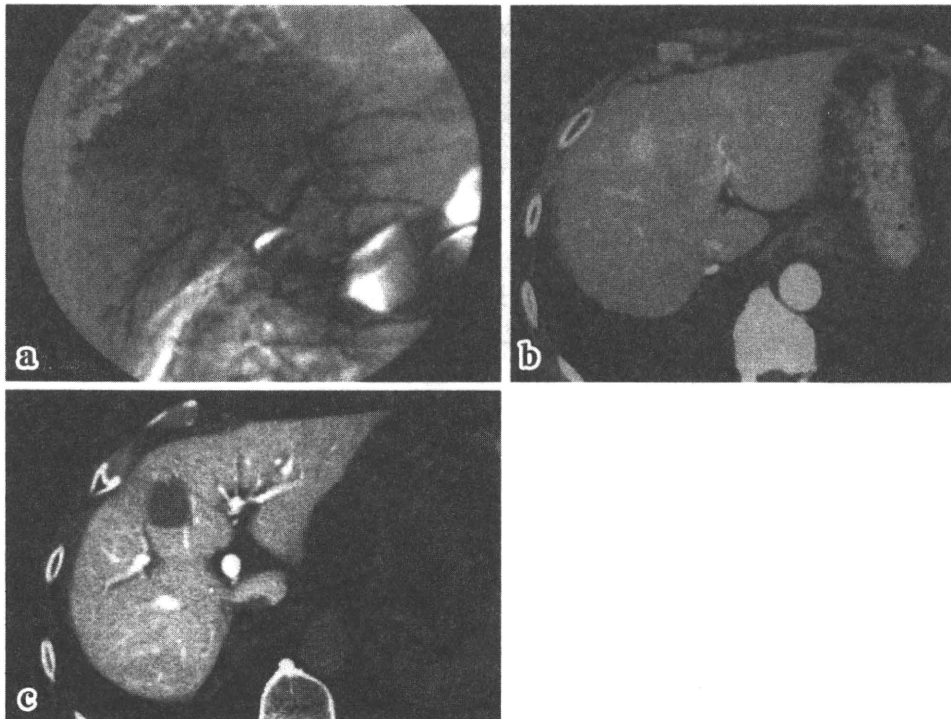


Fig. 2 Hepatic angiography reveals tumor stain fed by A8 (a). Computed tomography (CT) during hepatic arteriography (CT-HA) shows a round tumor stain (b) and CT during arterial portography (CT-AP) shows a round perfusion defect (c) in segment 8, respectively.

として機能し、直接ウイルス蛋白質を産生する鋳型となる。またマイナス鎖 HCV RNA は肝組織中でプラス鎖 HCV RNA を鋳型として合成され、さらにマイナス鎖 HCV RNA を鋳型としてプラス鎖 HCV RNA を合成しウイルスの増殖を行っている。したがって、マイナス鎖 HCV RNA は増殖の中間体と考えられ、その検出はウイルス増殖の直接的な証明となる。髭らの検討ではマイナス鎖 RNA 量はプラス鎖 RNA 量の数%程度であり、肝組織内の HCV RNA 量と血清 HCV RNA 量とは相関し、肝組織 1 g と血清 1 ml 中の HCV RNA 量を比較すると肝組織内の RNA 量が血清中に比べて数十倍多い⁷⁾。肝組織中のプラス鎖、マイナス鎖 RNA と血中 HCV RNA との関係については、久富らは IFN 投与終了時に血中 HCV RNA 陰性の C 型慢性肝炎 20 例を検討し、肝組織中のマイナス鎖 RNA が陽性であった 7 例は血中 HCV RNA が陰性でも 3 カ月以内に全例再陽性化しており、IFN 投与終了時にマイナス鎖 RNA 陰性であった 13 例は IFN 投与終了後 12 カ月経過しても血中 HCV RNA は陰性を持続しており、肝組織中の HCV プラス鎖 RNA よりむしろマイナス鎖 RNA が再燃のマーカーとして有用であるとしている⁹⁾。また SVR 後の肝組織

中のマイナス鎖 RNA を検討した報告では、Radkowski らは SVR11 例中 3 例に 41~98 カ月 (平均 63.6 ± 16.7 カ月) 後、RT-PCR 法で肝組織中のマイナス鎖 RNA を調べた結果、全例検出しなかった⁹⁾。Castillo らは 20 例の SVR で平均 35.4 ± 35 カ月後に肝組織中のマイナス鎖 RNA を調べた結果、HCV プラス鎖 RNA は 19 例 (95%) に、そのうち 15 例 (79%) にマイナス鎖 RNA が検出されたという報告もみられる¹⁰⁾。以上、報告者によって SVR 後の肝組織中マイナス鎖 RNA の検出率は異なるが、これは血清 HCV RNA の測定感度をもっと良ければ SVR でなかった例も含まれていた可能性もある。

HCV が肝細胞遺伝子に integrate されることはない。本例において肝組織中の HCV RNA プラス鎖、マイナス鎖とも検出されなかったこと、また HCV 抗体価も 1993 年 11 月 100.0、2005 年 8 月 18.2、2007 年 9 月 16.2 と低下していることから HCV は IFN 治療後、肝組織中からも排除されていたと考えられ、発癌に HCV は関与しなかったものと推測される。

近年、発癌因子として NANB-HCC が増えていて潜在性 HBV 感染や肥満、高脂血症、糖尿病などの生活習慣

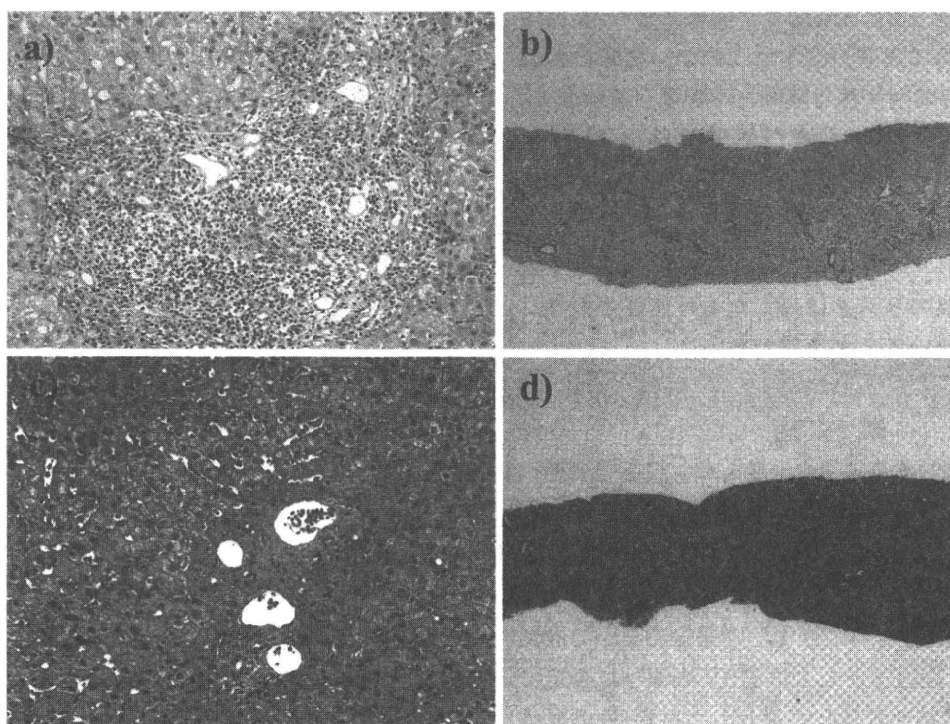


Fig 3. Histological findings of the liver show that there is slight fibrosis and inflammatory cell infiltration in portal tract without piecemeal necrosis (F1/A1) before IFN treatment (a, b) and that there is slight fibrosis without inflammatory cell infiltration in portal tract (F1/A0) 13 years after IFN treatment (c, d). (a) (c) H-E staining ($\times 100$), (b) (d) Silver staining ($\times 200$).

病との関連が示唆されている¹¹⁾¹²⁾。本例の肝生検では脂肪化や NASH の所見はみられず肥満、高脂血症、糖尿病などの合併症もなかった。HBV に関しては TaqMan PCR で血清 HBV DNA 陰性、酵素抗体法による肝組織中の HBs 抗原、HBc 抗原は染色されず、肝組織液中の HBV DNA を real time PCR 法で調べたが陰性であった。

HBV の関与に関して Arase らは、HBs 抗原消失例の予後に関する検討で HBs 抗原が seroconversion した 231 例を平均 4.6 年間観察し予後を検討した結果、非硬変肝 164 例からの発癌は 1 例もなく発癌は肝硬変 67 例のうち 2 例のみに認めたと報告している¹³⁾。Yuen らも HBs 抗原が消失した 92 例を平均 126 カ月間経過観察した結果、肝癌が 5 例にみられ、そのうち 4 例が肝硬変であった。そして発癌の risk として肝硬変と高齢を挙げている¹⁴⁾。同様に Chen らは HBs 抗原消失した 218 例を平均 63.4 カ月間経過観察し、肝硬変 29 例から 1 例 (3.4%)、非硬変肝 189 例から 2 例 (1.1%) の肝癌がみられたがいずれも HCV 感染を伴っていた¹⁵⁾。一方、Huo らは慢性 HBV キャリアー 1,355 例中 HBs 抗原が自然に消失した 55 例を平均 23 カ月間経過観察し肝癌が 11 例に認め

られた。そのうち外科切除した 9 例中 7 例が肝硬変で他の非硬変肝 2 例のうち 1 例の血清 HBV DNA は PCR で陽性であった¹⁶⁾。以上より HBs 抗原消失後の発癌には肝硬変が共通した危険因子であるが、本例のように非硬変肝からの発癌は稀である。

HBV 遺伝子と発癌との関係について、Tamori らは C 慢性肝炎に対する IFN 治療で SVR になった後に発癌した HBs 抗原陰性 7 例中 4 例で癌組織中の HBV DNA の組み込みを確認している。そのうち 2 例の血清 HBs 抗体、HBc 抗体はいずれも陰性であった¹⁷⁾。Higashi らは 23 例の NBC-HCC のうち 12 例 (52%) では非癌部に、10 例 (46%) で癌部と非癌部に、1 例では癌部のみに HBV X gene の組み込みを認め¹⁸⁾、Wang らは癌部では 19/23 (83%)、非癌部では 1/23 (4%) に HBV S gene の組み込みがみられたと報告している¹⁹⁾。以上より、すべての癌部に HBV 遺伝子の組み込みがみられるわけではなく、逆に非癌部でも組み込みのみみられることがあり、HBV 遺伝子の組み込みが必ずしも発癌と関係するとは言えないものの、本症例においてもその可能性は完全に否定することはできない。

SVR 後の発癌に HCV や HBV が関係するのか, あるいはウイルス以外の因子が関与するのか, 発癌の病因に関しては今後も検討すべき興味ある課題と思われる. 1992 年から始まった IFN 治療だが SVR 例は今後ますます高齢化していくため, これまで定期的な US で癌がみつからなかったからと安心して経過観察の間隔を延ばしたり止めたりするのではなく, むしろ逆に年を重ねるに連れて発癌のリスクは高くなる可能性があり, 経過観察を怠らないことが重要である.

結 語

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与で著効になってもかかわらず 13 年後に発癌し, しかもその肝組織中の HCVRNA プラス鎖, マイナス鎖が検出されなかった 1 例を経験したので報告した. IFN 投与から発癌までの期間は 13 年目でこれまでの報告のなかで最長である. 発癌の危険因子としては HBV の関与は否定できないものの HCV や線維化の進行した状態, 飲酒歴はなく, 男性や高齢という因子が強く関与したものと推測された.

文 献

- 1) 川野陽一, 江上 格, 笹島耕二, 他. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法著効 12 年後に発症した破裂肝細胞癌に一切除例. 肝臓 2007; 48: 48—56
- 2) 菅波 史, 富山恭行, 大元謙治, 他. インターフェロン著効後 11 年を経過して肝細胞癌の合併がみられた C 型慢性肝炎の 1 例. 日消誌 2007; 104: 809—814
- 3) Ito Y, Yamamoto N, Nakata R, et al. Delayed development of hepatocellular carcinoma during long term follow-up after eradication of hepatitis C virus by interferon therapy. *World J Gastroenterology* 2005; 11: 7218—7221
- 4) Tokita H, Fukui H, Tanaka A, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 752—758
- 5) 矢倉道泰, 田中晃久, 上司裕史. 肝細胞癌の年代別発生傾向. 肝臓 2007; 33: 667—676
- 6) Moriya K, Fujiie H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998; 4: 1065—1067
- 7) 髭 修平. C 型慢性肝炎の肝組織内の HCV RNA 量の測定—プラス鎖 RNA, マイナス鎖 RNA 別—. *日本臨床* 2004; 62: 417—421
- 8) 久富 寿, 鶴園史子, 引地一昌, 他. 肝組織中の HCV RNA プラス鎖, マイナス鎖の検出—マイナス鎖 HCV RNA のセルフアニーリングについて—. *肝臓* 1995; 36: 511—516
- 9) Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, et al. Persistence of Hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 106—114
- 10) Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, et al. Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1277—1283
- 11) Yotuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, et al. Virological analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequently involvement of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2000; 181: 1920—1928
- 12) 第 42 回日本肝癌研究会抄録集 2006; Supple. 138—141
- 13) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *The Am J Medicine* 2006; 119: 71
- 14) Yuen MF, Wong DKH, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694—21701
- 15) Chen YC, Sheen IS, Chu CM, et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084—1089
- 16) Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231—236
- 17) Tamori A, Nishiguchi S, Shiomi S, et al. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1748—1753
- 18) Higashi Y, Tada S, Miyase S, et al. Correlation of clinical characteristics with detection of hepatitis

B virus X gene in liver tissue in HBsAg-negative, and HCV-negative hepatocellular carcinoma patients. *Liver* 2002; 22: 374—379

19) Wang W, Wu M-C, Jonathan S, et al. Different ex-

pression of hepatitis B surface antigen between hepatocellular carcinoma and its surrounding liver tissue, studied using a tissue microarray. *J Pathology* 2002; 197: 610—616

A case of hepatocellular carcinoma who cleared hepatitis C virus with interferon therapy 13 years ago

Michiyasu Yagura*, Akihisa Tanaka, Hiroshi Kamitsukasa

Here we report a 75 y-o male with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma (HCC) in spite of the clearance of HCV with standard interferon (IFN) therapy 13 years ago. To see if the development of HCC was related to HCV replication, we examined both positive and negative strands of HCV RNA in the liver tissue by using digoxigenin-labeled cRNA probes. The results showed negative for both strands. In 1994, he was diagnosed as chronic hepatitis C and his liver histology showed F1A1. He received standard IFN therapy for 24 weeks and became a sustained virological responder (SVR). After that, he was followed up by blood test and ultrasound (US) examination every 6 months. In Aug, 2007, he was found to have a hypoechoic tumor (1.5 cm in diameter) in segment 8 of the liver, which was compatible with HCC. Radiofrequency ablation was successfully done two months later. In Feb, 2008, liver biopsy was done again to examine progression of liver histology and the presence of positive/negative strands of HCV RNA in the liver, but the results showed F1A0, and both strands were negative. To deny the possibility of involvement of occult hepatitis B virus (HBV) in this case, we examined for HBsAg/HBV DNA in serum and liver as well as for immunostaining of HBsAg/HBcAg in the liver (regrettably not for integration of HBV DNA in HCC tissue). The results revealed all were negative, therefore we concluded this possibility was very low. The current case suggests that the aged, male patients may have a certain risk to develop HCC in spite of the clearance of HCV with therapy, even in the absence of advanced liver fibrosis or alcohol abuse, thus should be carefully followed up long after the clearance of the virus.

Key words: chronic hepatitis C interferon therapy sustained virological response
positive and negative HCV RNA strands hepatocellular carcinoma

Kanzo 2009; 50: 238—243

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo Hospital

*Corresponding author: yagura@tokyo.hosp.go.jp

<短 報>

C 型慢性肝炎に対する interferon 治療の副作用の比較
—従来型 interferon と peginterferon

矢倉 道泰* 田中 晃久 井利 雅信 上司 裕史

緒言：C 型慢性肝炎に対する interferon (IFN) 治療の著効率は peginterferon (PEG-IFN) の登場により 1b, 高ウイルス量でも 50% を超える程になったが依然としてその副作用は少なくない。過去に従来型 IFN 治療を受け無効であった患者に再治療を勧めても前回の副作用の印象が強かったり、初回治療例でも過去の IFN 治療経験者から副作用の話聞いて治療に消極的になる人もいる。今回、PEG-IFN 治療を勧めるにあたり、従来型 IFN の副作用と比較してどうかを説明するため患者の主観的な自覚症状から検討した。

対象と方法：1992-2004 年に IFN- α -2a, 2b (n=16) または IFN α -2b+Ribavirin (RIB) (n=20) (以上従来型 IFN) の治療を受け NR であった 36 例 (男/女 13/23, 従来型 IFN 投与時の平均年齢 59.7 ± 12.2 歳) に PEG-IFN α 2a (19 例) または 2b+RIB (17 例) (以上 PEG-IFN, 平均年齢 64.8 ± 11 歳) を投与し PEG-IFN 終了後, ①従来型 IFN 単独, ②従来型 IFN+RIB, ③ PEG-IFN 単独, ④ PEG-IFN+RIB の 4 群に分けて副作用調査をアンケート形式で、また投与後 20 週までの Hb, 血小板数, 好中球数の変化を比較した。

結果：(1) 自覚症状の比較 (一人で複数の回答あり) (Table 1) : ①従来型 IFN 単独と②従来型 IFN+RIB および③ PEG-IFN 単独と④ PEG-IFN+RIB を比較することにより RIB による副作用が明らかとなる。その結果、それぞれ後者が前者に比較して多い順に体重減少, 食欲低下, 脱毛, だるさ, 気力低下, 集中力低下, 頭痛, 口内炎, 味覚異常, 皮膚のかゆみ, 皮膚乾燥, 口渇, 歯肉炎, 発疹, 注射部位の発赤, 神経過敏などであったが両群間で有意差はみられなかった。また①従来型 IFN 単独と③ PEG-IFN 単独, ②従来型 IFN+RIB

と④ PEG-IFN+RIB を比較することにより IFN と PEG-IFN の副作用の差が明らかとなる。その結果、それぞれ後者が前者に比較して多い順に皮膚のかゆみ, 口内炎, くしゃみ, 鼻づまり, から咳き, 注射部位の発赤, 便秘などであった。逆に体重減少, 気力低下, 味覚異常, 口渇などでは前者のほうが多かったがいずれも両者間で有意差はみられなかった。(2) 発熱では①従来型 IFN 単独: 37°C 台 3 例, 38°C 台 5 例, 39°C 台 2 例, ②従来型 IFN+RIB: 38°C 台 6 例, 39°C 台 4, 40°C 台 1 例, ③ PEG-IFN 単独: 37°C 台 6 例, 38°C 台 2 例, 39°C 台 1 例, ④ PEG-IFN+RIB: 37°C 台 4 例, 38°C 台 2 例, 39°C 台 4 例, 40°C 台 1 例で RIB 併用例では高熱傾向にあった。(3) 中止例は従来型 IFN では男 1 例 (中止理由: 発熱, 頭痛, 関節痛) 女 1 例 (食欲低下, 脱毛, だるさ), PEG-IFN では女のみ 4 例 (発疹と注射部位の発赤が 1 例, 貧血 1 例, 一過性脳虚血発作 1 例, AST 266 IU/L, ALT 252 IU/L 1 例) で女性の方が多かった。(4) Hb, 血小板数, 好中球数の変化 (Fig. 1) : Hb 値の変化では従来型 IFN 単独と従来型 IFN+RIB の比較で 2, 4, 8, 12 週目で後者のほうが、また PEG-IFN 単独と PEG-IFN+RIB の間では 4, 8, 16 週目で後者のほうが有意に低下した。好中球数の変化では PEG-IFN 単独と PEG-IFN+RIB の比較で 4, 8, 16 週目で後者のほうが、従来型 IFN 単独と PEG-IFN 単独の比較で 12 週目で前者の方が、従来型 IFN+RIB と PEG-IFN 単独の比較では 2 週目で前者の方が有意に低下した。血小板数の変化では従来型 IFN+RIB と PEG-IFN+RIB の間で 2 週目で前者の方が有意に低下した。

考察：IFN の副作用についてはこれまで多くの報告があり代謝, 内分泌, 自己免疫, 呼吸器, 循環器, 精神, 神経, 眼科系など多岐にわたっている¹⁾²⁾。それらは殆どが医師の立場からみたものであるが、星野らは患者自身の立場からアンケート形式で調査し、頭痛, 筋肉痛, 関節痛, 全身倦怠感, 食欲低下, 嘔気, 嘔吐は従来の報告より 2~3 倍, 脱毛は 4.6 倍高かった³⁾。患

独立行政法人国立病院機構東京病院消化器科

*Corresponding author: Kanshoukaki1949@aol.com

<受付日2007年12月12日><採択日2008年4月7日>

Table 1

	①	②	③	④
n	16	20	19	17
食欲低下	8 (50%)	14 (70%)	7 (36.8%)	11 (64.7%)
脱毛	9 (56.3%)	12 (60%)	9 (47.4%)	13 (76.5%)
体重減少	7 (43.8%)	16 (80%)	7 (36.8%)	11 (64.7%)
だるさ	7 (43.8%)	11 (55%)	6 (31.6%)	11 (64.7%)
不眠	6 (37.5%)	8 (40%)	6 (31.6%)	5 (29.4%)
筋肉痛	6 (37.5%)	5 (25%)	5 (26.3%)	5 (29.4%)
関節痛	5 (31.3%)	8 (40%)	3 (15.8%)	8 (47.1%)
不安感	4 (25%)	4 (20%)	3 (15.8%)	4 (6.7%)
集中力低下	4 (25%)	9 (45%)	4 (21.1%)	9 (52.9%)
気力低下	4 (25%)	10 (50%)	3 (15.8%)	6 (35.3%)
寒気	3 (18.8%)	6 (30%)	1 (5.3%)	3 (17.6%)
頭痛	3 (18.8%)	8 (40%)	1 (5.3%)	6 (35.3%)
味覚異常	3 (18.8%)	8 (40%)	3 (16.7%)	4 (23.5%)
めまい	3 (18.8%)	3 (15%)	4 (21.1%)	5 (29.4%)
抑うつ	3 (18.8%)	4 (20%)	3 (15.8%)	2 (13.3%)
注射部位の痛み	3 (18.8%)	1 (0.5%)	2 (10.5%)	2 (13.3%)
注射部位の発赤	2 (12.5%)	5 (50%)	2 (10.5%)	8 (47.1%)
便秘	2 (12.5%)	1 (0.5%)	2 (10.5%)	5 (29.4%)
腹痛	2 (12.5%)	0	0	1 (5.9%)
耳鳴り	2 (12.5%)	4 (20%)	2 (20.5%)	3 (17.6%)
動悸	2 (12.5%)	3 (15%)	4 (21.1%)	5 (29.4%)
頻尿	2 (12.5%)	3 (15%)	4 (21.1%)	4 (23.5%)
口渇	2 (12.5%)	7 (35%)	5 (26.3%)	3 (17.6%)
下痢	2 (12.5%)	3 (15%)	2 (20.5%)	4 (23.5%)
神経過敏	2 (12.5%)	5 (25%)	3 (15.8%)	4 (23.5%)
口内炎	1 (6.3%)	8 (40%)	8 (42.1%)	6 (35.3%)
歯肉出血	1 (6.3%)	3 (15%)	3 (15.8%)	4 (23.5%)
皮膚乾燥	1 (6.3%)	5 (25%)	3 (15.8%)	8 (47.1%)
歯肉炎	1 (6.3%)	6 (30%)	2 (10.5%)	5 (29.4%)
発疹	1 (6.3%)	6 (30%)	4 (21.1%)	8 (47.1%)
皮膚のかゆみ	1 (6.3%)	7 (35%)	8 (42.1%)	12 (70.6%)
から咳	1 (6.3%)	4 (20%)	5 (26.3%)	5 (29.4%)
日光過敏	1 (6.3%)	3 (15%)	1 (5.3%)	2 (13.3%)
くしゃみ	0	3 (15%)	6 (31.6%)	2 (13.3%)
物忘れ	0	2 (10%)	3 (15.8%)	1 (5.9%)
鼻づまり	0	2 (10%)	4 (21.1%)	3 (17.6%)

①従来型 IFN 単独, ②従来型 IFN + Ribavirin, ③ PEG-IFN 単独, ④ PEG-IFN + Ribavirin

者は医者が想像する以上に様々な自覚症状を感じていることが分かる。これまで従来型 IFN と PEG-IFN の副作用を同一患者で比較した報告はない。今回の結果、感冒様症状は前者のほうが強かったが皮膚のかゆみ、口内炎、くしゃみなどのアレルギー症状は後者の方が目立った。これは恐らく PEG-IFN の構成成分である poly-

ethylene glycol によるアレルギー反応が関与していると推測される。それ以外の副作用は前者に比して少なく、全体的には後者のほうが週一回の通院ですみ体力的、精神的にも楽であるという感想が多く満足度も高かった。Hb や好中球数では RIB 併用群で投与前に比して有意に低下した。

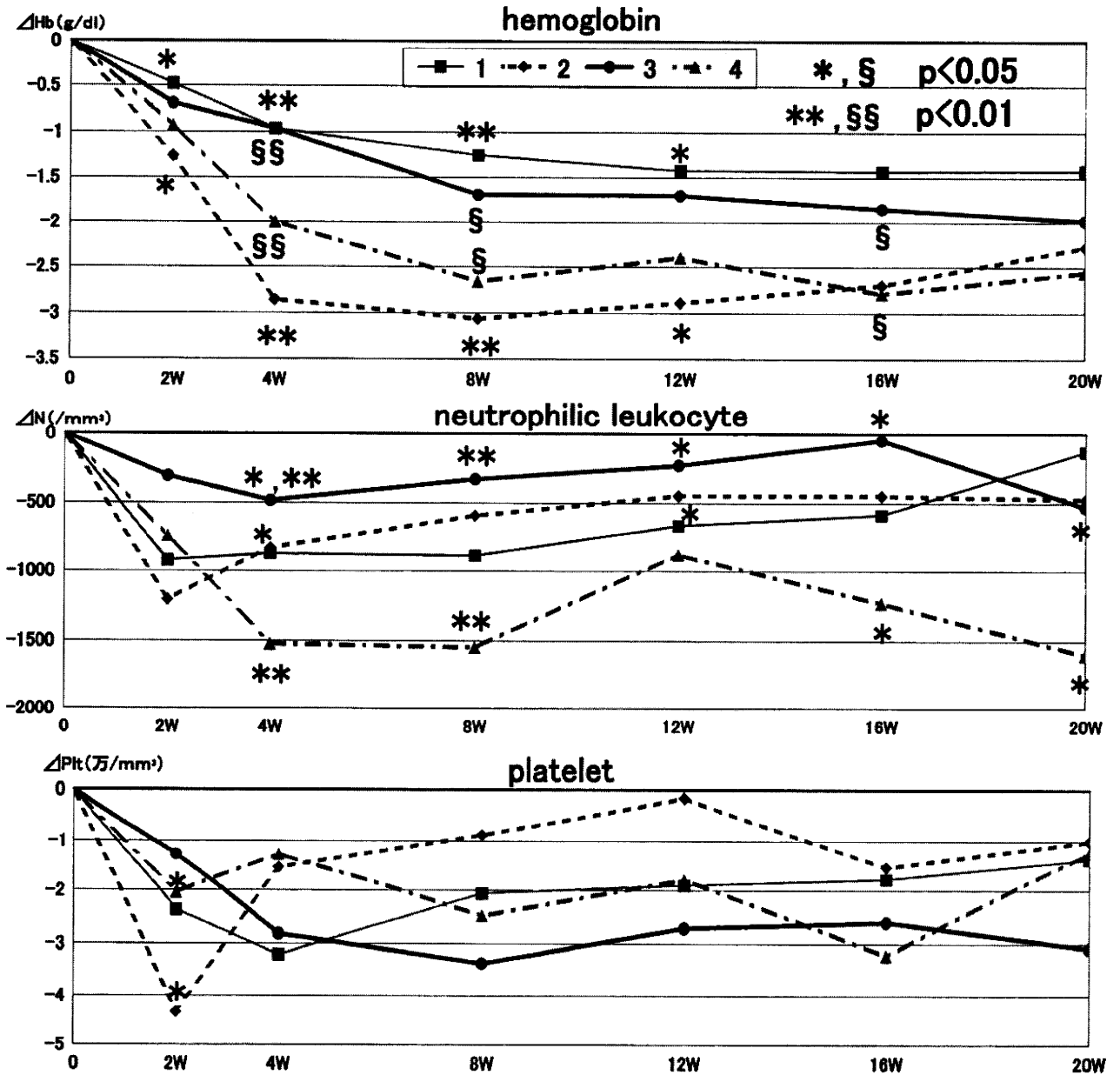


Fig. 1 Comparison of the changes of hemoglobin, neutrophilic leukocyte and platelet counts after interferon therapy among standard IFN group (1), standard IFN + RIB group (2), PEG-IFN group (3) and PEG-IFN + RIB group (4)

索引用語：C型慢性肝炎, peginterferon, 副作用

文献：1) 飯野四郎. 肝胆膵 1990 ; 21 : 899—904
 2) 福井 博, 吉川正英, 辻井 正, 他. IFNの副作用とその対策. 臨床消化器内科 1994 ; 9 : 687—693
 3) 星野潮順, 周防武昭, 川崎寛中. 肝臓 1995 ; 36 : 4—8

英文要旨

Comparison of the adverse events to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: standard interferon versus pegylated interferon

Michiyasu Yagura*, Akihisa Tanaka,
Masanobu Iri, Hiroshi Kamitsukasa

We compared the adverse events among the same patients with chronic hepatitis C who were treated with standard interferon (IFN) with no response and again treated with pegylated interferon (PEG-IFN) combined with or without ribavirin (RIB), based on a questionnaire and blood count analysis. Patients were divided into four groups; standard IFN group, standard IFN + RIB group, PEG-IFN group, and PEG-IFN + RIB group. As a result, allergic reactions, such as itching, stomatitis, sneezing were much less seen in the stan-

dard IFN group, compared to PEG-IFN group. On the other hand, flu-like symptoms were more seen in the former than the latter. Hemoglobin and neutrophilic leukocyte counts significantly decreased until 16 weeks after starting the therapy in the groups with RIB than the groups without it. Platelet level significantly decreased at 2 weeks in the standard IFN + RIB group compared with PEG-IFN + RIB. As a whole, patients were satisfied with PEG-IFN therapy in view of visiting a doctor only once a week and its physical and mental easiness.

Key words: chronic hepatitis C, peginterferon, adverse reaction

Kanzo 2008; 49: 275—278

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital

*Corresponding author: Kanshoukaki1949@aol.com

〔HCV治療の有効性とIL28B(インターフェロンλ)〕

*国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

正木尚彦, 伊藤清顕, 溝上雅史

ヒト染色体19番染色体上にコードされているIL28B(インターフェロンλ)遺伝子近傍に存在するSNPs(rs8099917)は、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の治療効果を規定するきわめて強力な宿主側因子である。これに加えて、ウイルス側因子の1つであるコア領域70番アミノ酸変異の有無を測定することにより、一層精度の高い治療効果予測が治療開始前に可能となる。さらに、貧血などの有害事象発現に関連するSNPsも徐々に解明されつつあることから、C型慢性肝炎治療において、より個別化されたテーラーメイド医療が実現しつつある。

I. C型慢性肝炎治療の現状と治療効果予測因子の重要性

厚生労働省の推計では、わが国には約300～370万人の肝炎ウイルスキャリアが存在し、うち、190～230万人がC型肝炎ウイルス感染者であり、その中で約28万人が慢性肝炎、約9万人が肝硬変・肝臓癌の段階に進行していると見積もられている。C型肝炎に対する現在の標準的治療法はペグインターフェロン・リバビリン併用療法であるが、日本人に最も多いジェノタイプ1型・高ウイルス量の症例(いわゆる難治群)における著効率は年間投与しても約50%に留まっている¹⁾。しかも、全治療期間が48～72週間ときわめて長期にわたり、また、特に高齢者ではさまざまな副作用により減量・中断を余儀なくされる治療法である。したがって、治療開始前における治療効果予測がきわめて重要と考えられる。

これまで、その治療効果予測因子として、ウイルス型、ウイルス量、コア領域やNS5A領域のアミノ酸変異などのウイルス側因子に加えて、ペグインターフェロン、リバビリンのア

ドヒアランス(薬剤因子)、年齢、性別、肝線維化進展度、インスリン抵抗性などの宿主側因子の重要性が多数報告されているが、それらの因子を総動員して解析しても治療前効果予測は約60%に留まっていた²⁾。

II. SNPによるC型慢性肝炎の治療効果予測

一方、2003年のヒトゲノムプロジェクトの成功により、ヒト遺伝子は個人差として約300個に一個、すなわち全体では約1,000万個の遺伝子変異(Single nucleotide polymorphism: SNP)が存在し、このSNPが表現型(外見や性格の違い)、各種疾病における病態の相違のみならず、個々の薬剤反応性の強弱や副作用にも大きく関与することが続々と明らかにされている。近年、ゲノムワイドに均一に配置された90万箇所(日本人では62万箇所)のSNPsを一括タイピング(Genome-wide association study: GWAS)することが可能になり³⁾、病態進展に多因子が関与すると想定されてきたII型糖尿病⁴⁾、脳血管障害⁵⁾、B型慢性肝炎⁶⁾などにおいて疾患感受性遺伝子の同定が矢継ぎ早に報告されている。

C型肝炎についても米国、オーストラリア、日本、スイスから、自然治療やペグインターフェロン・リバビリン併用療法への治療反応性に関与するSNPsについての報告が2009年9月以降、立て続けにNatureやNature Genetics, Gastroenterologyなどの一流医学雑誌に報告されている^{7～11)}。これらSNPs(日本・オーストラリアではrs8099917、欧米ではrs12979860)は第19番染色体上にコードされているIL28B遺伝子上流(各々～8kb、～3kb)に存在することが明らかとなった。また、リバビリンに起因する貧血の発現は患者の日常生活に大きく影響し、かつ、リバビリンの減量・休薬はアドヒアランスの低下を招き、治療効果を悪化させる。この貧血の発現に関与するSNPs(rs1127354, rs7270101)が第20番染色体上に存在し、inosine triphosphatase(ITPA)遺伝子に関連することが2010年2月にNature電子版¹²⁾に報告されるなど、C型肝炎の治療効果を左右する遺伝子群が宿主側因子として全世界の注目を浴びているところである。

我々は、併用療法を受けた日本人C型肝炎1型患者を、治療成績から「無効群」と「有効群(著効+再

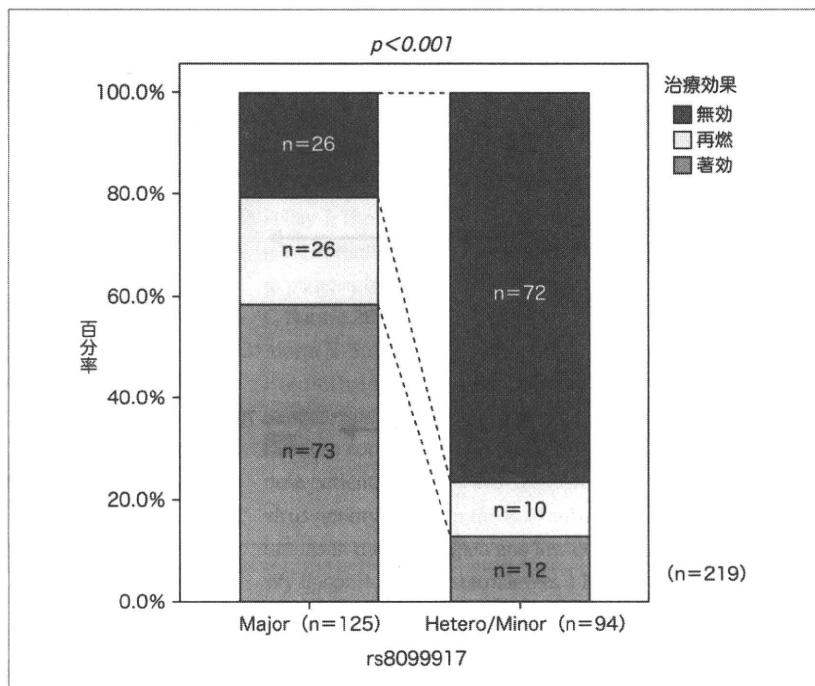


図1 IL28B SNPsとウイルス学的治療効果との関連

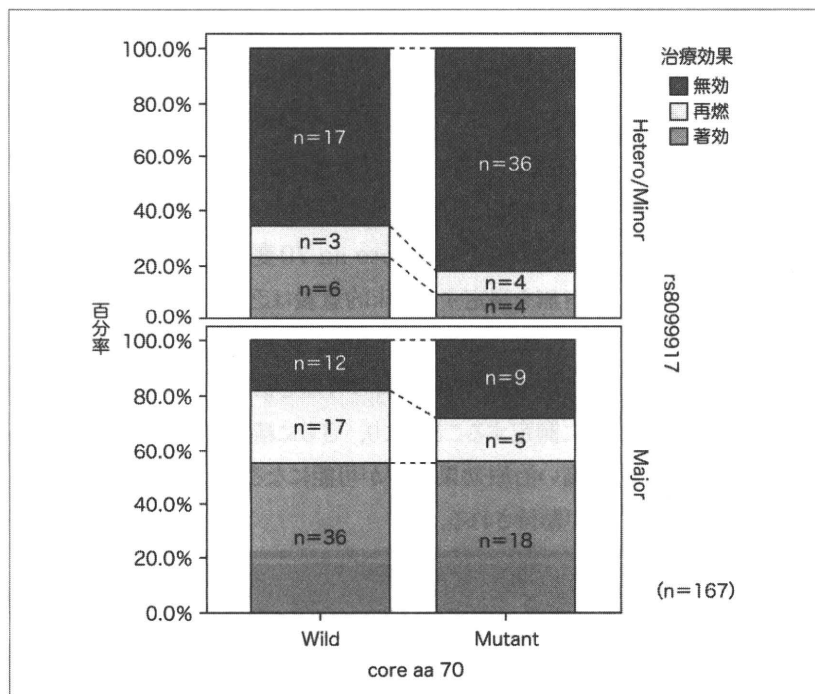


図2 IL28B SNPsとウイルス学的治療効果との関連～core aa 70 変異の影響～

燃)」の2群に分けてGWASを行ったところ、IL28B遺伝子周辺に治療無効に関連する有意なSNPsを発見した¹⁰⁾。その代表的なSNPであるrs8099917 (マイナーアレルG)をもつ患者は危険率が約27倍 ($P=$

2.68×10^{-32})で無効となることを見出した。さらに、IL28B遺伝子を含む15.7 kb内にrs8099917と連鎖不平衡の関係にあるSNPsが少なくとも6個存在し、ハプロタイプ解析から、マイナーアレル(リスクアレル)を

有する場合に治療無効となるオッズ比は11.1 ($P=1.35 \times 10^{-25}$)にもなった。これまで治療効果に影響するとされてきた年齢、性別、血小板数、治療歴、ALT値、線維化スコア、ウイルス量を加えた多変量解析

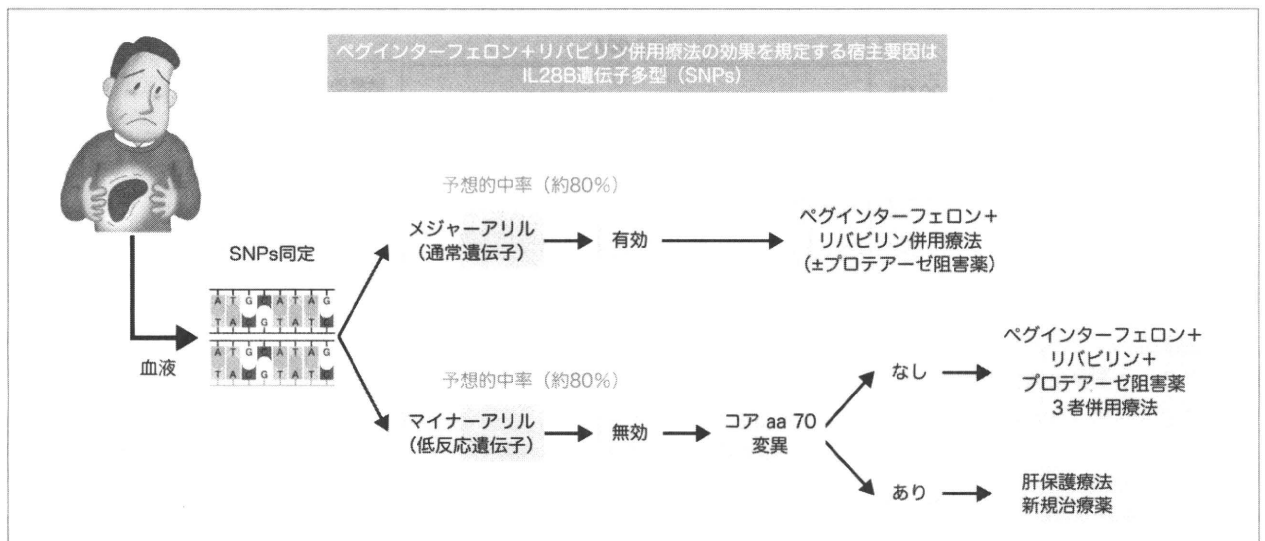


図3 これからのC型慢性肝炎治療のあり方

の結果、rs8099917(マイナーアリルG)と性別(女性)の2つの因子のみが最終的に選択された。

肝炎・免疫研究センターでは治療効果を規定するIL28B SNPs(rs8099917)の臨床的意義を、全く別のC型肝炎患者を対象として検証した。まず、IL28B SNPsの遺伝子型(Major homoかHetero/Minor homoか)とウイルス学的治療効果(著効、再燃、無効)との関連を、ペグインターフェロン・リバビリンのアドヒアランスが80%以上の患者219例でみたところ(図1)、Major homoの患者では著効58.4%、再燃20.8%、無効20.8%で有効(著効+再燃)率が約80%であったのに対し、Hetero/Minor homoの患者では各々、12.8%、10.6%、76.6%と無効率が約80%と逆転していた($P < 0.001$)。さらに、ウイルス側因子として治療効果に関与することが報告¹³⁾されているコア領域70番アミノ酸(core aa 70)の変異を測定することができた167例において詳細に検討したところ(図2)、core aa 70変異の有無はIL28B SNPがMajor

homoの場合には全く影響しないが、IL28B SNPがHetero/Minor homoの場合には、core aa 70に変異があると著効率が23.1%から9.1%に低下する(有効率では34.6%から18.2%に低下する)傾向を認めた(症例数が少ないため有意差はなし)。したがって、IL28B SNPがMajor homoの場合にはcore aa 70変異の有無を測定する臨床的意義は乏しいが、Hetero/Minor homoの場合にはcore aa 70変異の有無を治療前に測定することにより、さらに精度の高い治療効果予測が可能になることが期待される。

III. これからのC型慢性肝炎治療

現時点で我々が提唱しているC型慢性肝炎治療のあり方を図3に示した。

IL28BはIFN λ 3(ラムダ)ともよばれ、類似の構造をもつIL28A(IFN λ 2)、IL29(IFN λ 1)とともに、すでに臨床応用されているIFN α とは異なるレセプターを介してインターフェ

ロン・シグナルを伝達し抗ウイルス活性を惹起することが知られている。すでにペグ化IFN λ 1とリバビリンを併用する第II相臨床試験が米国で開始されており、副作用が少なく良好なウイルス低下作用を有することが報告されている¹⁴⁾。GWASにより導き出されたこれらの研究成果の臨床応用がさらに進めば、高齢化した難治例が多数残されているわが国のC型慢性肝炎治療において、より個別化されたテーラーメイド医療の実現が可能になるものと期待される。

参考文献

- 1) 正木尚彦, 西村 崇, 忌部 航, 他. ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～. 肝臓 2010; 51: 348-60.
- 2) 八橋 弘. データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業平成21年度総括研究報告書, 2010年, p1-11.
- 3) Nishida N, Koike A, Tajima A, *et al.* Evaluating the performance of Affymetrix SNP Array 6.0 platform with 400 Japanese individuals. BMC Genomics 2008; 9: 431.
- 4) Yamauchi T, Hara K, Maeda S, *et al.* A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. Nature Genetics 2010; 42: 864-8.
- 5) Yamada Y, Fuku N, Tanaka M, *et al.* Identification of *CELSRI* as a susceptibility gene for ischemic stroke in Japanese individuals by a genome-wide association study. Atherosclerosis 2009; 207: 144-9.
- 6) Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, *et al.* A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. Nature Genetics 2009; 41: 591-5.
- 7) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-401.
- 8) Thomas DL, Thio CL, Martin MP, *et al.* Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009; 461: 798-802.
- 9) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, *et al.* IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. Nature Genetics 2009; 41: 1100-4.
- 10) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, *et al.* Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nature Genetics 2009; 41: 1105-9.
- 11) Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, *et al.* Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A genome-wide association study. Gastroenterology 2010; 138: 1338-45.
- 12) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, *et al.* ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. Nature 2010; 464: 405-8.
- 13) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, *et al.* Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. J Hepatol 2007; 46: 403-10.
- 14) Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, *et al.* Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. Hepatology 2010; 52: 822-32.