

1 急性肝炎の鑑別診断と治療

八尾市立病院内科 藤田美 国立病院機構大阪医療センター消化器科 伊藤麻里 三田英治

- 要点**
- レベル A** 迅速で正確な診断には、的確な問診が重要です。
 - レベル A** A型肝炎・E型肝炎は食物から経口感染します。
 - レベル A** B型肝炎の多くは性的接触によるもので、増加傾向にあります。
 - レベル A** C型肝炎では発症初期にHCV抗体は陰性で、HCV-RNAの測定(保険適用外)もしくはHCV抗体の経過観察での確認が必要です。

急性肝炎とは、ウイルス感染・自己免疫機序・アルコール摂取・薬物などが原因で、急速に肝細胞障害が起こる病態です。ALT値上昇を伴うわけですが、具体的に何IU/L以上の上昇で急性肝炎と呼ぶかの規定はありません。原因によって、経過や治療が異なりますので、豊富な知識をもとにした正確な診断が要求されます。

急性肝炎の1%前後は劇症化するとされ、早期の診断・治療介入が必要です。

1 急性肝炎の成因(表1)

レベル A

急性肝炎の成因として、いわゆるウイルス性肝炎によるもの(そのなかでもHAV、HBVが原因

ウイルスであるケース)が最も多いとされます。

1. HAV、HBV

衛生事情の改善によって近年A型肝炎の集団発生や大流行はみられなくなりましたが、いまなお散発性A型肝炎をよくみかけます。一方B型肝炎は増えつつあり、大半が性的接触による感染です。

2. HCV

HCVは1989年に発見され、その後HCV抗体アッセイ系が導入されると輸血後C型肝炎は激減しました。またHBVに比べHCVは感染力が弱く、性的接触による感染率が低いことから、散発性のC型肝炎もきわめてまれとなりました。

レベル A 表1…急性肝炎の成因

● 肝炎ウイルス HAV、HBV、HCV、HDV、HEV
● 肝炎ウイルス以外のウイルス感染症 EBウイルス(Epstein-Barr virus)、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus : CMV)、単純ヘルペスウイルスなど
● アルコール性肝障害
● 薬物性肝障害
● 自己免疫性肝炎
● その他(全身感染に伴うもの)

3. HDV

HDVはウイルス粒子のエンベロープとしてHBs抗原を必要とします。したがって、HDV感染はHBVと共存しなければ成立せず、D型急性肝炎というのは①もともとHBVキャリアにHDV感染するか、②HBV・HDV同時感染によって起こります。しかし日本では沖縄の一部を除いてHDV感染はまれです。

4. その他

肝炎ウイルス以外のウイルス感染症でも肝機能障害は起こりますが、たとえばEBウイルスやCMVなど伝染性単核球症の一症状として肝機能障害を伴うだけですので、これらは肝炎ウイルスとは呼びません。

頻度的には薬物性肝障害がウイルス性に次いで多く、最近の健康ブームを反映して健康食品やサプリメントによる肝障害が報告されています。

また感染リスク行動(麻薬などの使用、刺青)のチェックも大切です。

ときには、患者がこの質問に憤慨することもあるでしょう。あらかじめ急性肝炎の成因特定の重要性を説明しておくことが重要です。

5. 飲酒歴、服薬歴

健康食品やサプリメントの類もチェックしましょう。

2. 血液検査の一次スクリーニング

急性肝障害というからにはAST・ALT値上昇を伴っているものと思います。AST優位かALT優位かは経時的に変化しますので、フォローが必要です。総・直接ビリルビン、AST・ALT・LDH(乳酸脱水素酵素)、胆道系酵素、総蛋白・アルブミン、コリンエステラーゼ、尿素窒素・クレアチニン、末梢血/白血球分類、プロトロンビン時間活性(%)は最低限測定しましょう。

2 急性肝炎診断のポイント レベルA

1. 問診の重要性

急性肝炎ではもちろん肝機能を正確に評価することも大切ですが、成因を素早く特定することが経過の予測・治療介入の必要性を検討するうえで有力な情報になります。そのため、問診では以下のことを中心に聞くようにします。

1. 症状の出現時期

ウイルス性肝炎の場合の潜伏期、薬物性肝障害の場合の薬物開始時期などと、症状出現時期を比較し可能性を検討します。

2. 食物摂取歴

経口感染のHAV、HEVに関する情報を得ます。

3. 海外渡航歴

HAV・HEV高侵淫地域への渡航歴が参考になります(潜伏期を考慮し、旅行時期が重要です)。

4. 性交渉など

HBV・HCVは血液を介して感染します。特にHBVの場合、大半が性的接触で感染しています。

診療メモ

直接ビリルビン、プロトロンビン時間活性
劇症化の予知式に必要になります。

尿素窒素

尿素窒素が低値では予後不良が予測されます。

末梢血/白血球分類

異型リンパ球が出ている場合は伝染性単核球症として、EBウイルスやCMV感染を疑います(HAV感染でも異型リンパ球が出現することがあります)。

次に原因検索ですが、やはり確率の高いものから調べていくのが常道です。急性肝炎疑いなら、やはりIgM-HA抗体、HBs抗原、HCV抗体検査は必須といえます。特にHBV・HCV感染のスクリーニングは即日結果をチェックします。グロブリン値が高そうなら、IgGや抗核抗体検査などの追加を、また異型リンパ球が出ているならEBウイルスやCMVなどのウイルス抗体検査を追加しましょう。

また必ず当日のうちに腹部エコーを行い、肝臓

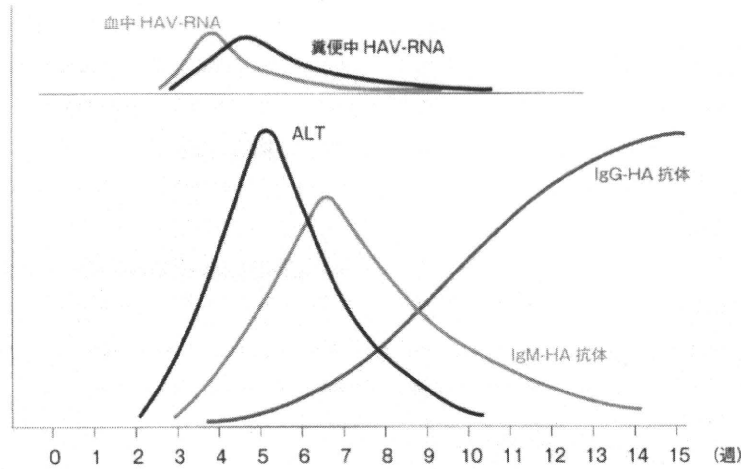
13

急性肝炎の診断と治療

1

急性肝炎の鑑別診断と治療

レベルA 図1… A型急性肝炎の経過



の形状を評価しておきます。また循環器系の合併症の有無もみておく必要があります。血栓などによる血流障害が原因であったこともあります。

3 肝炎ウイルスによる急性肝炎

1. A型急性肝炎(図1) レベルA

二枚貝(生カキが有名でした)の摂取や輸入生食材(魚介類、野菜など)からの経口感染が原因です。

潜伏期間は2~7週間。感冒様症状で発症しますが、無症状で経過することも少なくありません。IgM-HA抗体によって確定診断が下せますが、発症後1週間目あたりから陽性化し、発症時に陰性のことがありますので注意を要します。TTT上昇を伴うのもA型肝炎の特徴です。

通常、安静加療によって2~3カ月で回復し、予後は良好です。しかし、高齢者では腎機能低下をきたすことがあります。いったんHAVに感染してできたIgG-HA抗体は中和抗体であり、終生免疫として働き、再感染することはありません。

HAV高侵淫地域への海外渡航を計画している

旅行者・出張者にはHAワクチンの接種が望ましいと思います。

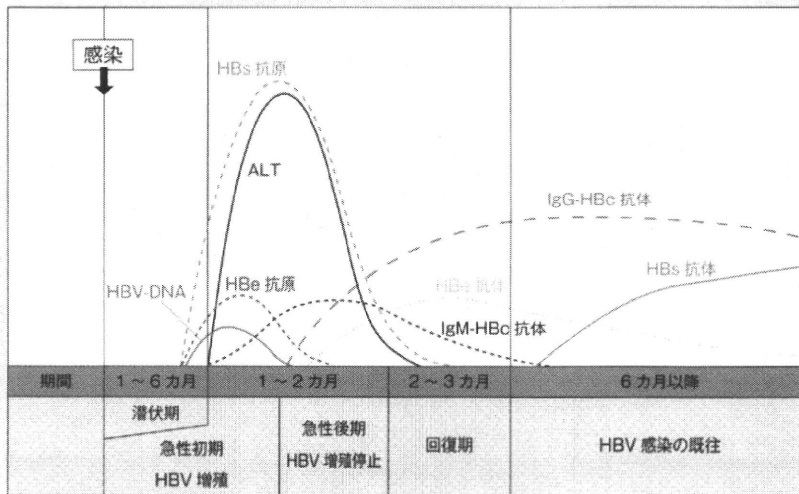
2. B型急性肝炎(図2) レベルA

多くが、性的接触、針刺し事故や薬物乱用など血液を介して感染します。特に感染経路がMSM (men who have sex with men)であるケースが、都市部を中心に急増しています。

潜伏期は1~6カ月と幅広いとされます。したがって、感染のリスク行動を長めに間診する必要があります。通常、HBs抗原陽性、IgM-HBc抗体が高力価陽性で確定診断できます(IgM-HBc抗体が低力価なら、B型慢性肝炎の急性増悪の可能性あります)。もちろん以前HBs抗原陰性が陽転化した急性肝炎はB型急性肝炎といえます。

B型肝炎の場合、免疫応答が強いケースがあり、1~2%が劇症化すると記載する解説書もあります。したがって重症化・劇症化の監視を怠ってはいけません。意識レベル、血液検査、腹部エコー所見などから重症化をモニターすることが重要です。もし、重症化・劇症化の徴候があれば、積極的に核酸アナログ(エンテカビル、保険適用外)、ステロイドパルス治療、インターフェロン治療(保

レベルA 図2…B型急性肝炎の経過



文献1より

険適用外)で介入し救命を図るべきです。

その他の大半は予後良好で、一過性感染で終息すると考えられていました。しかし近年、日本人に多かったゲノタイプCもしくはB以外に欧米型のゲノタイプAが成人期に初感染したB型急性肝炎が急増し、慢性化率(キャリア率)が10%以上と報告されています。今後、ゲノタイプAの疫学調査、慢性化防止策に関し、検討されるものと思います。

3. C型急性肝炎 レベルB

血液を介して感染します。主な感染経路は、針刺し事故、刺青、薬物乱用などが知られていますが、30%以上の症例で感染経路は不明です(現在では輸血によるC型急性肝炎はほぼ根絶しています)。HCVの発見に続く抗体アッセイ系検査法の導入により、C型急性肝炎はまれな疾患となりました。

潜伏期は1～3カ月ですが、A型・B型肝炎に比べて自覚症状に乏しいといえます。診断はHCV抗体の陽性化もしくはHCV-RNAの陽性化をもって下されますが、A型肝炎やB型肝炎のよ

うな初感染を指し示すIgM型抗体系はありません。またC型急性肝炎の発症早期にはHCV抗体が陰性なので、必ずHCV-RNAで確認したり(保険適用外)、HCV抗体の経過観察で診断したりする必要があります。

4. E型急性肝炎(図3) レベルB

A型肝炎と同様、経口感染します。ブタの内臓肉を生あるいは加熱不十分な状態で食したり、野生のイノシシ、シカなどの生肉を摂取したりして発症するケースが多く報告されています。地域偏在がみられ、北海道や岩手県に多いとされます。

潜伏期は2～9週間。典型例では消化器症状(嘔気、嘔吐、腹痛)や発熱を伴う肝炎症状を呈しますが、不顕性感染で終わるケースもあります。IgM-HE抗体が陽性でHEV-RNAが陽性であれば診断は容易ですが、現在のところ保険適用外検査です。感染は一過性であり慢性化することはありません(ヨーロッパから慢性化例の報告があり、今後の調査課題ですが、今のところ一般的とはいえません。インドでは妊婦が妊娠第3期に感染し重症化したという報告がありますが、これもまた

13

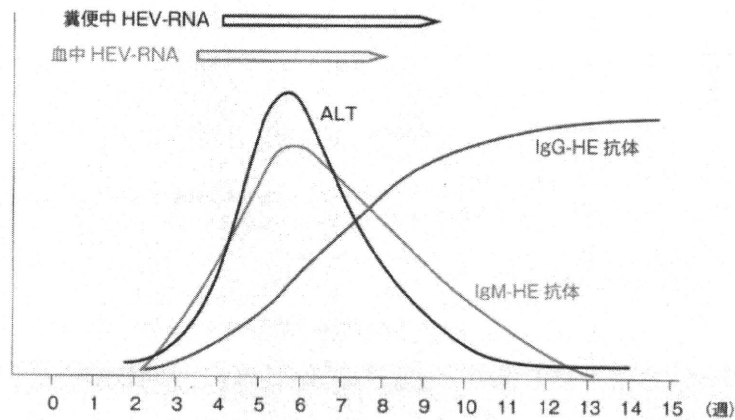
急性肝炎の診断と治療

1

急性肝炎の鑑別診断と治療

..... 293

レベルB 図3… E型急性肝炎の経過



日本では当てはまらず、HEVゲノタイプの違いではないかと考えられています。

4 肝炎ウイルス以外の急性肝炎

レベルB

鑑別診断にも重要ですので、肝炎ウイルス以外の急性肝障害に関して解説します。多くは軽症の一過性感染で治癒しますが、基礎疾患に癌や白血病などがある場合は重症化することがあります。

1. EBウイルス感染症(表2、図4)

10~20歳代の急性肝障害で比較的頻度の高い疾患に、EBウイルスが原因の伝染性単核球症が挙げられます。異型リンパ球の増加や咽頭痛、右上腹部の腹部不快感を伴う発熱などの症状を認めれば、EBウイルス感染を疑います。ただ、咽頭炎やリンパ節腫脹がないケースもあります。

EBウイルスの初感染が疑われたときは、VCA-IgM抗体、VCA-IgG抗体、抗EBNA抗体を測定して診断します。経過を追跡し、VCA-IgMの抗体価が低下~陰性化すれば確実です。

2. CMV感染症

EBウイルスによる伝染性単核球症に類似の症状を呈します。異型リンパ球を認めたら、EBウ

イルスだけでなくCMVの初感染を念頭に置き、IgM-CMV抗体をチェックしましょう。

3. その他

Sherlockの成書では他に、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)、コクサッキーウイルス(coxsackie virus) B群、水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)、麻疹ウイルス(measles virus)、風疹ウイルス(rubella virus)、パラミクソウイルス(paramyxovirus)が肝障害を起こすと記載されています。またバルボウイルスB19(parvovirus B19、正式にはエリスロウイルスB19: erythrovirus B19)でも急性肝炎が惹起されることがあります。またHIVによっても伝染性単核球症様の肝障害を起こします。

診療メモ

急性肝炎後の再生不良性貧血

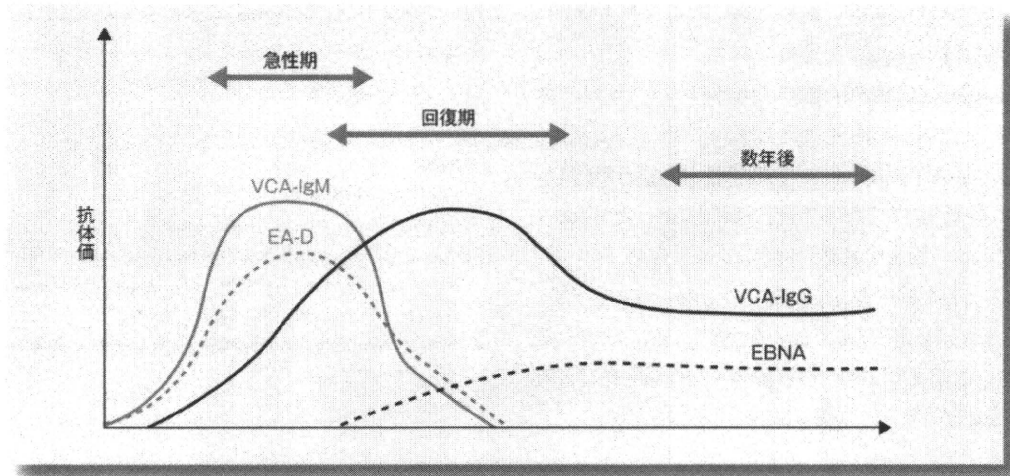
急性肝炎の後、2~3カ月して再生不良性貧血を発症することがあります。急性肝炎はおおむね予後良好ですが、終診後の再来時に血液検査異常がみられたら、この疾患を思い出してください。

レベル B 表 2… EB ウイルス感染症の血清学的鑑別

	VCA-IgG	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA
未感染者	-	-	-	-
伝染性単核球症	+	+	+ (D)	-
回復期	+	+ or -	+ or -	-
既感染者	+	+ or -	low+ or -	+
再活性化/慢性活動性	high+	+ or -	high+	+ or -

文献2より

レベル C 図 4… EB ウイルス初感染後の抗体反応



文献3より

5 ウイルス以外の急性肝炎

アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害が急性肝障害の原因になります。詳しくは、個々の章を参照ください。

6 急性肝炎の治療

レベル B

原因にかかわらず共通に行う治療と、重症度別・成因別の対処法があります。

1. 共通の治療

まず基本は、安静です。特に発黄している（顕

性黄疸が出ている）ケースでは入院加療が必要です。他医から紹介されて経過がある程度判明している症例は別ですが、初診の急性肝炎では「ピークを越えているのか」「これからまだ悪化するのか」見通しがつきませんので、慎重な対応が必要です。AST・ALTが低下してビリルビンが低下するようならピークは越えたとしてよいでしょう。しかし、AST・ALT値が低下してもビリルビンが上昇するようでは、むしろ重症化の徴候です。劇症化の予知式を念頭に、注意深く経過をみる必要があります。ピークを越えたなら、いきすぎた安静は脂肪肝をもたらすだけです。徐々に安静を解除していきましょう。

13

急性肝炎の診断と治療

1

急性肝炎の鑑別診断と治療

栄養管理も必要です。極期の高蛋白食はかえって肝臓に負担をかけますので、糖質中心のカロリー補給が必要です。食欲不振があれば、点滴によるカロリー補給がよいでしょう。

2. 成因別の対処法

急性肝炎治療に特別な治療法はないのですが、劇症化させないように早期に治療介入することがあります。「プロトロンビン時間が40%以下で、肝性昏睡Ⅰ度までの急性肝炎重症型」や、これ以外でもALT高値(≥500 IU/L)でビリルビン値が上昇しプロトロンビン時間活性が低下の一途をたどる症例に対しては、劇症肝炎に準じステロイドパルス療法 ▶ p.302 を考慮します。ステロイドの安易な介入は副作用の面からも慎むべきですが、躊躇して時期を逸することもあります。このように、急性肝炎重症型もしくは重症化・劇症化が危惧される病状になったときは、経験豊富な専門機関への転院・転送が望ましいと思います。

一方、成因によっては特有の治療法があります。

自己免疫性肝炎では、急性肝炎様に発症するケースがあります。自己抗体やIgGを検査し診断 ▶ p.167 のうえ、治療 ▶ p.169 するべきです。

B型肝炎は劇症肝炎のなかでも頻度が高く、B型急性肝炎で重症化・劇症化が危惧されるケースではエンテカビルを投与します(保険適用外)。

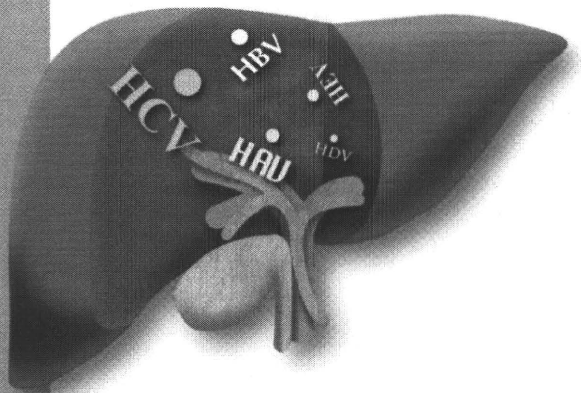
▶ p.302 一方、遷延化した場合、キャリア化を阻止するためにエンテカビルを投与する場合があります。特に欧米に多いゲノタイプA型のHBVが感染した場合、慢性化しやすく、慎重な経過観察が必要です。キャリア化阻止目的でエンテカビルを使う基準はなく、今後の課題とされています。

C型肝炎は急性感染の後70%程度キャリア化しますが、6カ月以上経過し慢性化してからIFN治療をするよりも、急性期にIFN治療(保険適用外)を開始するほうが治療効果(HCV排除)は優れています。▶ p.64

● 文献

- 1) 横須賀取. B型肝炎ウイルス(D型肝炎ウイルスを含む). Medical Practice. 13, 1996, 1367-71.
- 2) Kawa, K. Diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell lymphoproliferative disease. J. Hematol. 78, 2003, 24-31.
- 3) 河敬世. EBV関連リンパ増殖症の診断と治療. 日本臨床. 64, 2006, 682-6.

Therapeutic Strategy
for Viral Hepatitis



症例から学ぶ

ウイルス肝炎の 治療戦略

編集

工藤正俊

近畿大学医学部消化器内科学教授

泉 並木

武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長



診断と治療社

A B 型肝炎

11 アデホビルの追加投与 によって肝炎の鎮静化が得 られているラミブジン耐性 B 型慢性肝炎の症例

国立病院機構南和歌山医療センター内科 加藤道夫
国立病院機構大阪医療センター消化器科 三田英治

症 例

48 歳, 男性.

[主 訴] 肝機能検査異常.

[既往歴] 44 歳時, 高血圧症, 心房細動. 47 歳時, 2 型糖尿病.

[家族歴] 母は B 型肝炎硬変で死亡, 姉は B 型肝炎.

[現病歴] 検診にて HBsAg (HBs 抗原) 陽性を指摘され, 1999 年 12 月 10 日, 国立大阪病院消化器科を初診した.

[初診時身体所見] 黄疸, 腹水, 肝脾腫を認めず.

[初診時肝機能検査所見] AST 78 IU/L, ALT 135 IU/L, γ -GTP 79 IU/L, ALP 478 IU/L, LDH 152 IU/L, Ch.E 149 IU/L, T.Bil 0.6 mg/dL, Alb. 3.8 g/dL, T.Cho 175 mg/dL, BUN 15 mg/dL, Cre 0.8 mg/dL, ヒアルロン酸 71 ng/mL, HBsAg 陽性 7.7 IU/mL, HBeAg 陽性 22.5 S/CO, HBeAb 陰性 0%, HBV DNA 0.7 Meq/mL, AFP 22 ng/mL, PIVKA II 18 mAU/mL, WBC 7,100/ μ L, RBC $520 \times 10^4/\mu$ L, Hb 16.3 g/dL, PLT $9.9 \times 10^4/\mu$ L, HPT 68.0%.

[治療経過] ラミブジン(ゼフィックス®) 投与前の肝組織診断は新犬山分類 A2F3. 投与直前の B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) DNA 量は 3.5 Meq/mL. ALT は 126 IU/L であった.

2000 年 7 月 11 日からラミブジン 150 mg/day を開始, 2001 年 2 月から 100 mg/day とし, 現在まで続行中である. HBV DNA 量は速やかに低下し, 2001 年 9 月に PCR 法で測定感度未満となった. その後, 順調に経過していたが, 2002 年 2 月頃から HBV DNA 量の増加が持続し, 2002 年 3 月に YMDD 変異株 (YIDD) の出現を確認した. 同時期から ALT の上昇とともに血清アルブミン値が低下し始め, 同年 11 月には 2.6 g/dL まで低下し, その状態が持続したため, 2003 年 4 月 21 日から個人輸入にてアデホビルピボキシル(以下, アデホビル)(ヘプセラ®) 10 mg/day の投与を開始した.

HBV DNA 量はアデホビル投与開始時 7.2 log-c/mL であったが, 投与 1 か月後 4.7 log-c/mL, 2 か月後 3.9 log-c/mL, 6 か月後 3.3 log-c/mL と低下し, 2004 年 9 月から測定感度未満の状態が持続している. 血清アルブミン値もアデホビル投与開始時 2.6 g/dL であったが, 2 か月後 2.9 g/dL, 6 か月後 3.3 g/dL と増加し, 2004 年 10 月には 4.0 g/dL まで増加した. HBe 抗原価もアデホビル投与開始後漸次低下し, アデホビル投与 50 か月日に陰性化した.

本症例のアデホビル追加投与後、肝機能改善までの経過を図1に、本症例の全経過を図2に示す。

a Problem lists

- ①アデホビルの薬効と注意点は、
- ②現在のB型慢性肝炎治療ガイドラインにおけるラミブジン+アデホビル併用療法の対象はどのような症例か。
- ③アデホビルの追加投与によって、ラミブジン耐性のB型慢性肝炎で鎮静化が得られるか、得られるとすれば、経時的鎮静化率はどの程度か。
- ④ラミブジン+アデホビル併用療法によってアデホビル耐性株は出現するのか、もし出現するとしたら、それはどの程度か。

b Commentary

1) アデホビルの薬効と注意点

アデホビルは、1986年に発見された核酸誘導体の抗ウイルス薬で、ウイルス遺伝子の複製にDNAポリメラーゼ/逆転写酵素を必要とするHBV、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)などのレトロウイルス、ヘルペスウイルスなどに強い抗ウイルス活性を示した。しかし、バイオアベイラビリティが低かったため、ピボキシル基を導入したバイオアベイラビリティの高いアデホビルピボキシル(アデホビル)が合成された。

当初、HIV感染症治療薬、B型慢性肝炎治療薬として開発が開始されたが、HIV感染症治療薬としての開発は途中断念され、B型慢性肝炎治療薬として米国で2002年9月に承認された。わが国では、2004年11月にラミブジン投与中にラミブジン耐性株の持続的な再増殖を伴う肝機能の異常(breakthrough hepatitis)が確認されたB型慢性肝炎およびB型肝炎硬変にラミブジンとの併用を条件に保険適用となり、2008年9月には単独治療も承認された。

アデホビルによる重大な副作用としては、腎機能障害と乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大があげられる。アデホビル投与中は腎機能障害の発現に注意し、特に腎機能障害のある患者やその既往歴のある患者においては、血清クレアチニンおよび血清リンの変動を定期的に観察する必要がある。国内第III相臨床試験における副作用としては、悪心・嘔吐、背部痛、NAG増加およびALP増加が各1例報告されている¹⁾。

2) ラミブジン+アデホビル併用療法の対象

2009年度厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班によるB型慢性肝炎の治療ガイドライン²⁾によると、ラミブジン投与中のB型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン(前項「10 ラミブジン投与終了後に急性増悪をきたした症例」の表1参照、p.88)として、HBV DNAが $2.1 \log\text{-c/mL}$ 以上で、viral breakthroughを認める症例には、アデホビル10 mg/dayの併用を第一選択としている。

一方、HBV DNAが $2.1 \log\text{-c/mL}$ 以上でもviral breakthroughを認めない例や、HBV DNAが $2.1 \log\text{-c/mL}$ 未満例ではエンテカビルへの切り替えを推奨している。

3) アデホビル追加投与によるラミブジン耐性B型慢性肝炎の鎮静化率

国立病院機構大阪医療センター消化器科にてラミブジン+アデホビル併用治療を行った42例(男性35例、女性7例、HBe抗原陽性35例、HBe抗原陰性7例、平均年齢46.7歳)において、アデホビル導入6か月目にHBV DNA量が $4 \log\text{-c/mL}$ 未満に低下することを早期反応良好(initial vi-

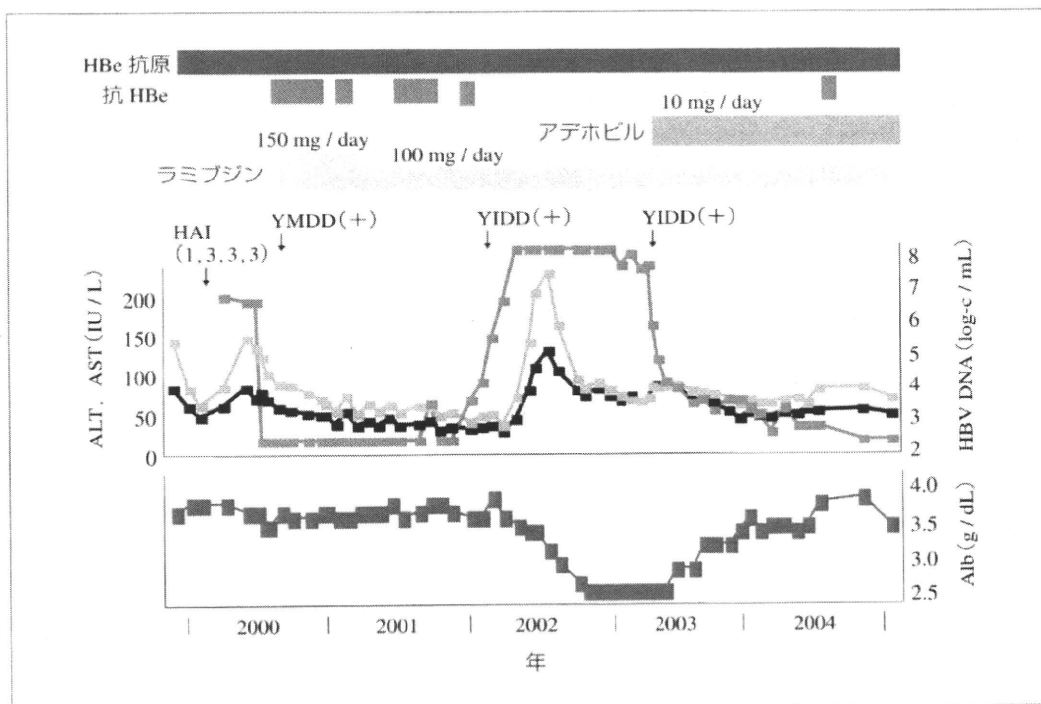


図1 本症例のアデホビル追加投与後、肝機能改善までの経過

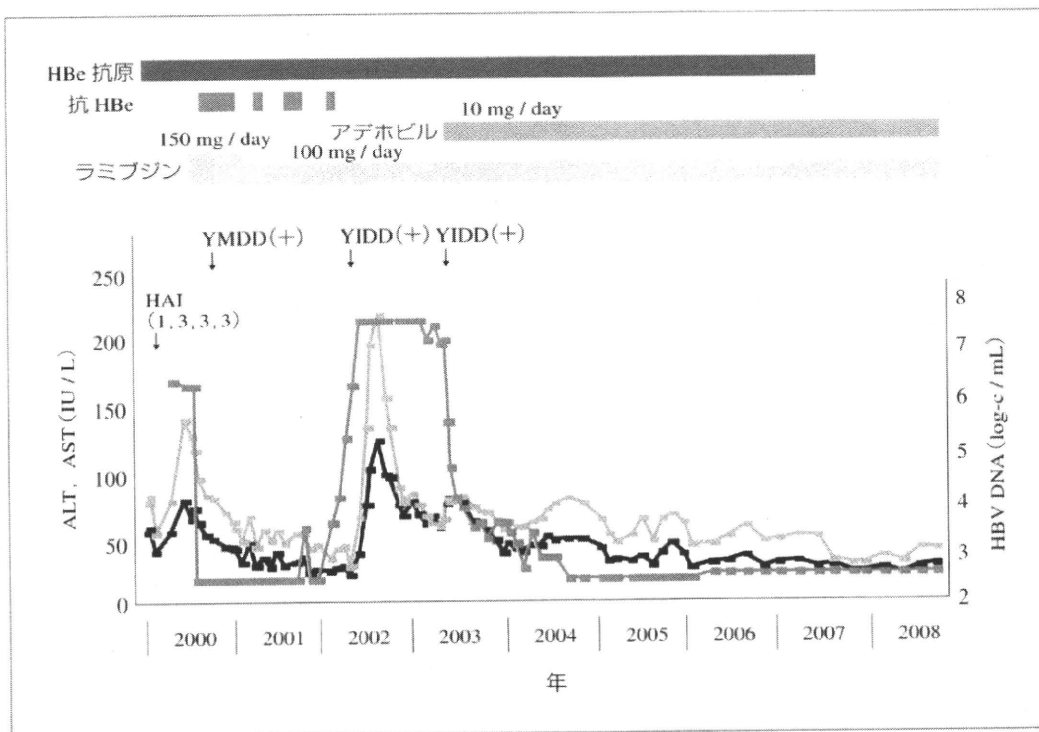


図2 本症例の全経過

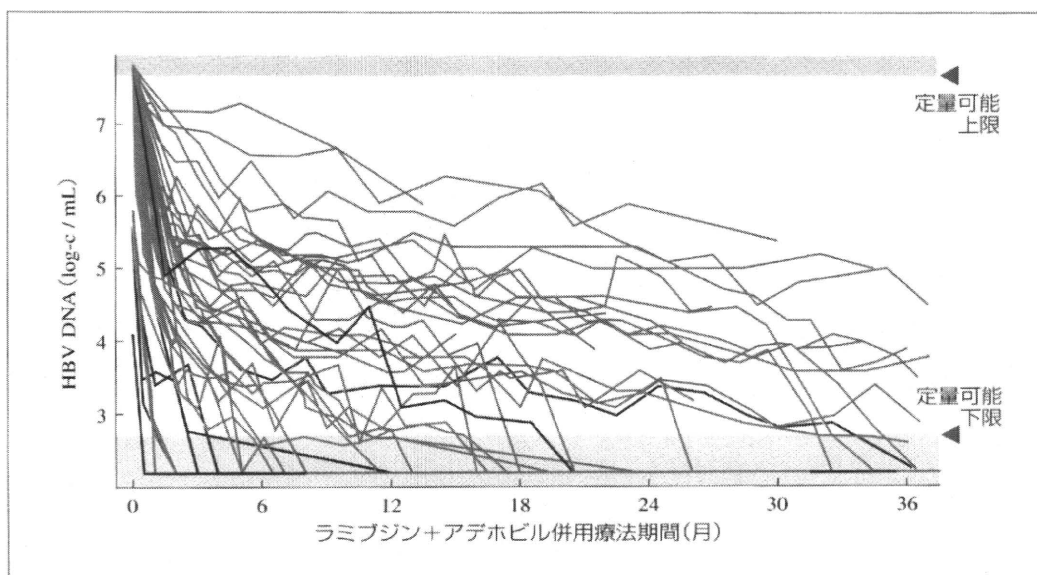


図3 ラミブジン+アデホビル併用療法後におけるHBV DNA量の経時的推移

rological response; IVR). それを得られないことを早期反応不良(non-IVR)と定義し、IVRを規定する因子を検討した³⁾.

IVR群は20例(47.6%), non-IVR群は22例で、non-IVR群はIVR群に比し、有意にHBe抗原陽性例が多く、HBV DNA量が高値であった。その後HBV DNA量の4 log-c/mL未満までの低下は12か月目で69.0%、18か月目で70.0%、24か月目で75.0%であった(図3)。

ラミブジン投与により短期間で高率に耐性株が出現する(大阪医療センターでは、12か月7.2%、18か月23.3%、24か月38.2%)が、出現例全例でbreakthrough hepatitisが生じることはなく、viral breakthroughも認めない症例も存在する。その差はラミブジン変異の種類、rtM204I変異かrtM204V変異のいずれか、あるいはrtL180M変異を併せもっているかどうかによる可能性が考えられるが、breakthrough hepatitis出現例やviral breakthroughを認める肝硬変例には、アデホビルの速やかな導入が必要である。

4) ラミブジン+アデホビル併用療法によるアデホビル耐性株の出現率

ラミブジン+アデホビル併用療法によるアデホビル耐性株の出現率は非常に低率である。その理由としては、ラミブジン耐性のrtM204V/I変異に対しては、アデホビルに感受性を認め、アデホビル耐性株であるrtA181V/T変異あるいはrtN236T変異にはラミブジンが感受性を有するからである。実際、ラミブジン+アデホビル併用療法によるアデホビル耐性株の出現率は、1年で1%、2年で2%、3年および4年でそれぞれ4%と報告されている⁴⁾。

c Solution

1) アデホビル

ヘプセラ[®]は一般名アデホビルピボキシル(アデホビル)で、2002年9月に米国で、2004年11月にわが国で承認された。わが国では当初ラミブジン耐性株出現例にラミブジンとの併用を条件に保険適用されたが、現在は単独投与も承認されている。

2) ラミブジン+アデホビル併用療法

B型慢性肝炎の治療ガイドラインによると、HBV DNAが $2.1 \log\text{-c/mL}$ 以上で、viral breakthroughを認めるラミブジン投与中のB型慢性肝炎症例には、ラミブジン投与期間に関係なくアデホビル併用を推奨している。

3) アデホビル追加投与によるラミブジン耐性B型慢性肝炎の鎮静化率

アデホビル導入6か月目にHBV DNA量が $4 \log\text{-c/mL}$ 未満に低下しない早期反応不良(non-IVR)群は、それが得られた早期反応良好(IVR)群に比し、有意にHBe抗原陽性例が多く、HBV DNA量が高値であった。HBV DNA量の $4 \log\text{-c/mL}$ 未満までの低下は12か月目で69.0%、18か月目で70.0%、24か月目で75.0%であった。

4) ラミブジン+アデホビル併用療法によるアデホビル耐性株の出現率

ラミブジン+アデホビル併用療法によるアデホビル耐性株の出現率は、1年で1%、2年で2%、3年および4年でそれぞれ4%と極めて低率であった。

文 献

- 1) 谷川久一, 熊田博光, 佐田通夫, ほか: YMDD変異ウイルスの増殖により肝機能の異常が認められたB型慢性肝炎患者(B型肝炎硬変患者を含む)に対するヘプセラ錠(アデホビルビルボキシル)の臨床効果. 肝・胆・膵2005; **50**: 1517-1523
- 2) 熊田博光: 厚生労働省科学研究班, 平成21年度報告書, 2010年3月
- 3) 三田英治, 葛下典由, 外山 隆, ほか: ラミブジン耐性のB型慢性肝炎患者に対するアデホビル治療の長期成績. 肝臓2009; **50**(Suppl 2): A510
- 4) Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al.: Low resistance to adefovir combined with lamivudine: A 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007; **133**: 1445-1451

A B型肝炎

5 HIVとHBVの混合感染症の治療例

国立国際医療研究センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター 田沼順子
 国立国際医療研究センター国府台病院肝炎・免疫研究センター 正木尚彦

症 例

30歳代、男性。

〔主 訴〕 特になし。

〔現病歴〕 保健所のHIVスクリーニング検査で陽性と判定され、HIV感染症に対する精査加療目的で、感染症科へ紹介された。初診時CD4 103/μLと低値で、HBs抗原陽性、HBe抗原陽性で、HIVとHBVの混合感染と診断された。

初診から2か月後、ロピナビル/リトナビル(カレトラ[®])、テノホビル/エムトリシタピン(テノホビル/エムトリシタピン合剤：ツルバダ[®])による抗レトロウイルス療法(highly active antiretroviral therapy; HAART)が開始された。

HAART開始4か月後、眼球と皮膚の黄染を自覚し外来受診したところ、血液検査にて著しい肝機能障害が認められ、緊急入院となった。

〔既往歴〕 2年前に帯状疱疹・クラミジア尿道炎、1年前に梅毒。

〔生活歴〕 不特定多数の男性と(同性間)性的接触あり。連日ビール500mLの飲酒歴あり。

〔家族歴〕 特記事項なし。

〔身体所見〕 バイタルサイン異常なし。眼球結膜と皮膚の黄染以外、異常所見なし。

〔血算・生化学検査所見〕 WBC 7460/μL, Hb 15.2 g/dL, Ht 42.9%, Plt 27.2×10^4 /μL, Alb 3.4 g/dL, T.Bil 14.3 mg/dL, D.Bil 11.1 mg/dL, AST 713 U/L, ALT 1026 U/L, LDH 313 U/L, γ-GTP 204 U/L, ALP 574 U/L, T.Chol 110 mg/dL, Cr 0.84 mg/dL。

〔凝固検査所見〕 PT活性 78.9%, PT-INR 1.07, APTT 36.3 sec。

〔血清・ウイルス学的検査所見〕 HBsAg(HBs抗原)陽性, HBsAb(HBs抗体)陰性, HBeAg陽性, HBeAb陰性, HBc-IgM陰性, HBcAg陽性, HBV-DNA(TMA(transcription mediated amplification)法)3.8 LGE/mL, HAV-IgM陰性, HCV抗体陰性, HCV-RNA陰性。

〔HIV関連検査所見〕 CD4 168/μL(10.7%), HIV-RNA 3.5×10^2 copies/mL。

〔腹部超音波検査所見〕 肝は両葉とも軽度腫大。肝実質の輝度はやや低下するも、末梢脈管枝の高輝度化と門脈の拡張傾向がみられ、慢性肝炎の再燃像として矛盾しない。脾は軽度腫大。

a Problem lists

- ① HIV・HBV 混合感染.
- ②抗レトロウイルス療法開始後の肝障害.

b Commentary

わが国において、新規ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)感染診断症例における HBs 抗原陽性率は 5~8% と高く、B 型肝炎ウイルス(hepatitis B virus; HBV)感染は、最も頻度の高い HIV 合併疾患のうちの一つである。HBV の A~H 型の 8 個の genotype(遺伝子型)のうち、かつての C 型にとってかわり、近年、より慢性化しやすい A 型、特に欧米由来の Ae 型が増加していることが明らかとなりつつあるが、HIV との混合感染でも例外ではない。また、筆者らの施設で、HBs 抗原陽性の HIV 感染者と、HBs 抗体陽性の HIV 感染者の初診時の CD4 数を比較したところ、HBs 抗体陽性者のほうが、有意に CD4 数が高かった²⁾。慢性化しやすい genotype の HBV が流行していることに加え、HIV が引き起こす免疫不全により、HIV 感染者では、HBV の慢性化率が非常に高くなっているものと考えられる。以下に述べるように、HIV・HBV の混合感染であるか、単独感染であるかによって、治療法が大きく異なることから、まずは互いの混合感染がないか、治療前に確認することが重要である。

HIV・HBV の混合感染者の治療において、注意すべき点は、主として三つある。まず、①両ウイルスが薬物耐性変異を獲得しないように配慮すること、次に、② HAART (highly active antiretroviral therapy) 導入後の肝障害のリスクを理解すること、そして、③ HAART 治療中断時には HBV 再活性化のリスクがあるため注意すること、である。

HIV・HBV の相互の薬物耐性変異獲得リスクが議論されるようになったのには、両ウイルスに同時に作用する核酸アナログが、近年、多数登場してきたという背景がある。HAART の第一選択薬である、ラミブジン、エムトリシタビン、テノホビルの 3 剤には、抗 HBV 作用があり、抗 HBV 薬の中心的存在であるエンテカビル、アデホビル(10 mg 以上の場合)には、抗 HIV 作用がある。慢性 B 型肝炎の治療としてラミブジンを単剤投与した場合、高率にラミブジン耐性の HBV が出現することがわかっていることから、抗 HBV 作用を有する抗 HIV 薬のうち、ラミブジンのみを加えて抗 HIV 療法を行うことは極力避けるべきである。残念ながら、2000 年 11 月から 2004 年にテノホビルが発売されるまで、抗 HBV 作用のある薬剤としてはラミブジンだけを含む HAART が広く行われ、多くの患者は、すでに YMDD 変異を有しているという現実がある。また、抗 HBV 薬として使用されているエンテカビルは、わずかながら抗 HIV 作用を有し、混合感染者にエンテカビルを単独で使用すると、HIV の耐性変異を誘導してしまうこと³⁾から、HIV 感染者に対するエンテカビルの単剤治療も避けなければならない。米国では、このような複雑な HIV・HBV 相互に対する抗ウイルス作用を考慮し、HBV に対する治療は不要の場合でも、HAART を導入する場合は、抗 HBV 作用のあるテノホビルとエムトリシタビンの組み合わせ、または、テノホビルとラミブジンの組み合わせを、選択するよう推奨している⁴⁾。また、抗 HIV 療法はまだ不要だが、HBV に対する治療が必要な場合でも、やはり、テノホビルとエムトリシタビンの組み合わせ、または、テノホビルとラミブジンの組み合わせを含んで、抗 HIV 療法を開始するよう推奨されている。もし、HBV のみの治療が必要で、HIV の治療が不適切と考えられる特別な状況であれば、どちらに対しても耐性ウイルスを誘導しないインターフェロン(interferon; IFN)製剤による治療が考えられる。

抗 HIV 療法を導入後に肝障害が起きた場合、その原因鑑別と解釈は、しばしば困難である。急激な免疫能の回復によって、HBV に対する免疫応答も惹起され、肝炎の悪化が起こる可能性があり、“免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS)”とよばれている。ま

た、多くの抗HIV薬は肝障害を生じうるが、その頻度と重篤度は、HBVとの混合感染において高まるといわれている。このように、抗HIV薬の投与後に肝障害がみられた場合、単純な薬物性肝障害によるのか、あるいは、抗HIV効果により免疫が賦活されたため、HBVに対する免疫が起こっているのか、判断が困難なことが多い。また、免疫賦活による場合、HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョンを促すこともあるため、一概に有害とはいえず、長期的にはむしろ有益な場合がある。

なお、HBs抗原とHBs抗体陰性のHIV感染者においては、医療従事者や不特定多数の性交渉をもつ場合、ハイリスクグループとして、ワクチンの接種が勧められている⁹⁾。HBs抗体陰性かつHBe抗体陽性者に対するワクチンの位置づけは定まっていない。一般的に、ワクチン後の免疫応答(HBs抗体陽性化率、HBs抗体価)は、非HIV患者に比べて低いことが知られている⁹⁾。

c Solution

1) HIV・HBVの混合感染

本症例のように、HIV・HBVの混合感染の場合、慎重に肝機能をモニタリングするとともに、抗レトロウイルス療法には、テノホビルとエムトリシタビン、または、テノホビルとラミブジンの2剤を含む組み合わせを選択する。アルコール摂取を制限するとともに、性感染予防の教育を行い、特定のパートナーがいたらHIV・HBV検査とワクチン接種を勧める。

2) 抗レトロウイルス療法開始後の肝障害

IRISか薬物性肝障害か、または別の肝疾患の合併か、鑑別は非常に重要であるが、しばしば困難である。IRISの多くは、一過性の経過で予後は良好であることから、慎重にフォローし肝機能の鎮静化がみられれば、治療の変更は必要ない。本症例では、肝機能は自然回復し、約3か月後にトランスアミナーゼ値が正常化した(図1)。

しかし、もし肝機能の改善がみられなかった場合、肝機能障害の程度に応じて肝庇護療法を行うが、抗ウイルス療法をどのように変更するかは、一定の指針はない。アデホビルやエンテカビルの使用と、HAARTの一時中断・変更を検討することになる。HIV治療は時代による変化が著しいた

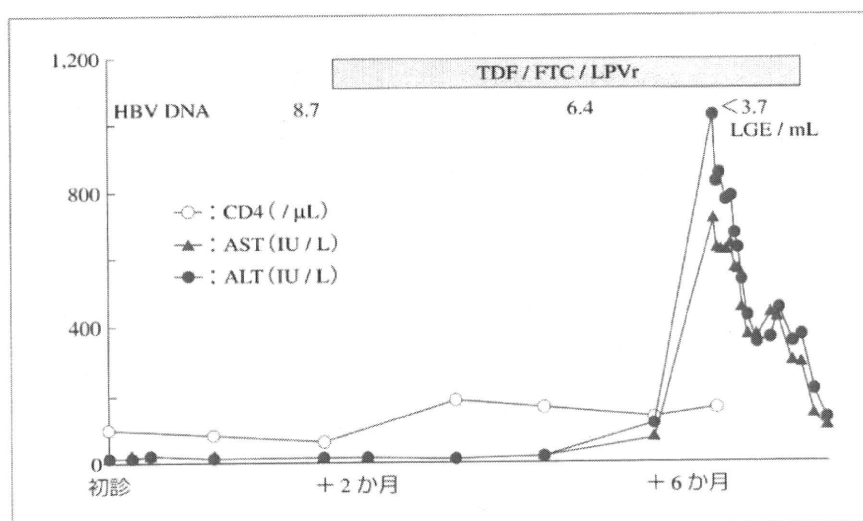


図1 本症例の臨床経過

TDF: テノホビル, FTC: エムトリシタビン, LPVr: ロピナビル。

め、そのような高度な判断を要する症例では、HIV 診療経験のある医師と肝臓専門医との密な連携が不可欠である。

文 献

- 1) Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, *et al.*: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV / AIDS in Japan. *Antiviral Res* 2007; **75**: 75-82
- 2) Gatanaga H, Yasuoka A, Kikuchi Y, *et al.*: Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; **19**: 237-239
- 3) McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, *et al.*: The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2614-2621
- 4) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, December 1, 2009; 1-161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (18 Jan 2010)
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009; **58**(No. RR-4): 75-84

Amino Acid Substitution in the Core Protein has no Impact on Relapse in Hepatitis C Genotype 1 Patients Treated With Peginterferon and Ribavirin

Yuko Inoue,¹ Naoki Hiramatsu,^{1*} Tsugiko Oze,¹ Takayuki Yakushijin,¹ Kiyoshi Mochizuki,¹ Kazuto Fukuda,² Eiji Mita,³ Yoshimichi Haruna,⁴ Atsuo Inoue,⁴ Yasuharu Imai,² Atsushi Hosui,¹ Takuya Miyagi,¹ Yuichi Yoshida,¹ Tomohide Tatsumi,¹ Shinichi Kiso,¹ Tatsuya Kanto,¹ Akinori Kasahara,¹ Tetsuo Takehara,¹ and Norio Hayashi⁵

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

²Ikeda Municipal Hospital, Ikeda, Japan

³National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan

⁴Osaka General Medical Center, Osaka, Japan

⁵Kansai Rousai Hospital, Amagasaki, Japan

Previous reports demonstrated that amino acid (aa) substitutions in the hepatitis C virus (HCV) core protein are predictors of non-virological responses to pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin combination therapy. The aim of this study was to investigate the impact of core aa substitutions on viral kinetics during the treatment and relapse after the treatment. The 187 patients with HCV genotype 1 enrolled in this study were categorized into four groups according to core aa substitution patterns: double-wild group (n = 92), Arg70/Leu91; 70-mutant group (n = 42), Gln70/Leu91; 91-mutant group (n = 31), Arg70/Met91; and double-mutant group (n = 22), Gln70/Met91. The relationship between the core aa substitutions and the virological response was examined. Multivariate logistic regression analyses showed that substitution at aa 70 was significantly associated with a poor virological response during the first 12 weeks (decline of <1 log from baseline at week 4, <2 log at week 12), and substitution at aa 91 was significantly associated with detectable HCV RNA at week 24. With respect to relapse, only the ribavirin exposure (odds ratio (OR), 0.77; 95% confidence interval (CI), 0.60–0.98) and HCV RNA disappearance between weeks 13 and 24 (OR, 23.69; 95% CI, 5.44–103.08) were associated independently with relapse, with no correlation being found with the core aa substitutions and relapse. In conclusion, the results showed that core aa substitutions can be strong predictive factors at pretreatment of the non-response, but not for relapse, for virological responders with HCV RNA disappearance during treatment. **J.**

Med. Virol. 83:419–427, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: amino acid substitution; core protein; hepatitis C virus; peginterferon and ribavirin combination therapy; relapse

INTRODUCTION

The current standard of care for chronic hepatitis C patients is combination therapy using pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin [Anonymous, 2002; Strader et al., 2004; Dienstag and McHutchison, 2006]. However, the treatment outcome in response to this combination therapy among patients infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 is still unsatisfactory and the chance of sustained virological response ranges from 42% to 52% [Manns et al., 2001; Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004]. Therefore, tailoring treatment regimens for individual patients has become an important issue.

Grant sponsor: Ministry of Health Labor and Welfare of Japan (Research on Hepatitis and BSE); Grant sponsor: Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan.

*Correspondence to: Naoki Hiramatsu, MD, PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: hiramatsu@gh.med.osaka-u.ac.jp

Accepted 20 September 2010

DOI 10.1002/jmv.21975

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Outcome of therapy is influenced by various factors. Some host factors, such as age, sex, body weight, insulin resistance, and liver fibrosis have been reported as pretreatment factors affecting virological response to this combination therapy [Manns et al., 2001; Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004; Romero-Gomez et al., 2005]. Recently, several genome-wide association studies identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) near the interleukin (IL)-28B gene, which encodes interferon (IFN) lambda-3, as associated with response to Peg-IFN plus ribavirin treatment among patients infected with HCV of European [Suppiah et al., 2009], African [Ge et al., 2009], and Asian ancestry [Tanaka et al., 2009]. These studies suggest that host genetic variants may be associated strongly with response to IFN-alpha-based therapy. However, the ethical problem to perform host genetic search for all patients remains, and the sustained virological response rate is only 48–69% in patients having favorable IL-28B genotype to this combination therapy [Thompson et al., 2010].

Response-guided therapy is a dynamic approach to management of chronic hepatitis C patients based on the virological response at weeks 4 and 12 of treatment. At present, it is regarded as an excellent strategy for optimizing the treatment duration for individual patients. Earlier HCV RNA disappearance has been shown to lead to a higher sustained virological response rate [Ferenci et al., 2005; Berg et al., 2006; McHutchison et al., 2009], while patients without an early virological response, defined as showing an at least 2 log decrease from the baseline of HCV RNA levels at week 12 is recommended for discontinuing the treatment under the current guidelines [Anonymous, 2002; Strader et al., 2004; Dienstag and McHutchison, 2006].

In addition to viral kinetics during treatment, other viral factors have also been reported to be associated with this combination therapy outcome [Manns et al., 2001; Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004; Shirakawa et al., 2008]. Previous studies indicated that amino acid (aa) 70 and/or 91 substitutions in the HCV core protein were independent pretreatment predictors of null or weak response to this combination therapy in genotype 1 patients [Akuta et al., 2007b,c]. The HCV core protein has been reported to inhibit signal transducer and activator of transcription (STAT)-1 phosphorylation, and disrupt the normal IFN-stimulated transcriptional response to viral infection [Lin et al., 2006]. It is supposed that the HCV core region might be associated with resistance to IFN therapy involving the Janus activated kinase (Jak)-STAT signaling cascade [Blindenbacher et al., 2003; Bode et al., 2003; Melen et al., 2004; de Lucas et al., 2005]. Recently, Okanou et al. [2009] have demonstrated that wild type of core aa 70 and 91 are important for positive prediction of the virological response. However, the impact of core aa substitutions on the extent of HCV RNA decline during the treatment or virological relapse after completion of treatment has not yet been investigated in detail. Approximately 30% of genotype 1 patients who become

HCV RNA negative at the end of the treatment will experience relapse [Hadziyannis et al., 2004]. Being able to distinguish between end-of-treatment responders with a high probability of relapse and those with a low probability of relapse will be useful in reducing relapse rates and improving treatment outcome.

The aim of this study was to evaluate the impact of aa substitutions in the HCV core protein on viral kinetics and virological relapse in patients with HCV genotype 1 treated by Peg-IFN alpha-2b and ribavirin combination therapy.

PATIENTS AND METHODS

Patient Selection and Study Design

Patients considered to be eligible for this study were those who were infected with HCV genotype 1, had a viral load more than 10^5 IU/ml, had started Peg-IFN alpha-2b (Schering-Plough K.K. Tokyo, Japan) and ribavirin (Schering-Plough K.K.) combination therapy from December 2005 to June 2008 at Osaka University Hospital and three other medical institutions taking part in the Osaka Liver Forum, and had been examined with respect to the aa sequences at positions 70 and 91 in the HCV core protein with pretreatment serum samples. Patients with the following criteria were excluded: hepatitis B virus or human immunodeficiency virus co-infection; decompensated liver disease; severe cardiac, renal, hematological, or chronic pulmonary disease; poorly controlled psychiatric disease; poorly controlled diabetes; and immunologically mediated disease. As a result of screening at the institutions concerned, 187 patients with HCV genotype 1 were enrolled in this study. Liver biopsy had been performed within 12 months prior to the treatment, and histological results were classified according to the METAVIR scoring system [Bedossa and Poynard, 1996].

Written informed consent was obtained from each patient, and the study protocol was reviewed and approved according to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki by Institutional Review Boards at the respective sites.

Peg-IFN alpha-2b and ribavirin dosages were based on body weight according to the manufacturer's instructions: Peg-IFN alpha-2b was given subcutaneously weekly (45 kg or less, 60 µg/dose; 46–60 kg, 80 µg/dose; 61–75 kg, 100 µg/dose; 76–90 kg, 120 µg/dose; and 91 kg or more, 150 µg/dose), and ribavirin was given orally daily (60 kg or less, 600 mg/day; 61–80 kg, 800 mg/day; and 81 kg or more, 1,000 mg/day). The drug doses were also modified based on the manufacturer's instructions according to the severity of the adverse hematologic effects.

Detection of Amino Acid Substitutions in Core Region

The nucleotide sequence encoding aa 1–191 (the core protein of HCV) was analyzed by direct sequencing as described by Akuta et al. [2005, 2007b]. In brief, HCV

RNA was extracted from the serum samples and converted to cDNA and two nested rounds of polymerase chain reaction (PCR) were performed. Primers used in the PCR were as follows: the first PCR was performed using cc11 (sense, 5'-GCC ATA GTG GTC TGC GGA AC-3') and e14 (antisense, 5'-GGG GCA GTC CTT CGT GAC ATG-3') primers. The second PCR was performed using cc9 (sense, 5'-GCT AGC CGA GTA GTG TT-3') and e14 (antisense) primers. All samples were denatured initially at 95°C for 15 min. The 35 cycles of amplification were set as follows: denaturation for 1 min at 94°C, annealing of primers for 2 min at 55°C, and extension for 3 min at 72°C with an additional 7 min for extension. Then 1 µl of the first PCR product was transferred to the second PCR reaction. The conditions for the second PCR were the same as the first PCR, except that the second PCR primers were used instead of the first PCR primers. The amplified PCR products were purified by the QIA quick PCR Purification Kit (Qiagen, Tokyo, Japan) after agarose gel electrophoresis and then used for direct sequencing. Dideoxynucleotide termination sequencing was performed with the Big Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing Kit (Perkin-Elmer, Tokyo, Japan). The obtained nucleotide and amino acid sequences were compared with the prototype sequence of genotype 1b HCV-J (GenBank Accession No. D90208) [Kato et al., 1990]. Wild types virus encoded arginine (Arg) and leucine (Leu) at aa 70 and 91, respectively, and the aa substitutions were glutamine (Gln) or histidine (His) at aa 70 and methionine (Met) at aa 91. If the intensities of the band were similar, the case was regarded as competitive. Two patterns of mutant and competitive were labeled as mutant. In this study, patients were categorized into four groups according to aa substitution patterns: double-wild group, Arg70/Leu91; 70-mutant group, Gln or His70/Leu91; 91-mutant group, Arg70/Met91; and double-mutant group, Gln or His70/Met91.

Virological Tests

Serum HCV RNA level was quantified by PCR assay (COBAS Amplicor HCV Monitor Test v2.0, Chugai-Roche Diagnostics, Tokyo, Japan), with a sensitivity limit of 5,000 IU/ml and a dynamic range from 5,000 to 5,000,000 IU/ml.

Serum HCV RNA was assessed by qualitative PCR assay (COBAS Amplicor HCV Test v2.0, Chugai-Roche Diagnostics), with a detection limit of 50 IU/ml.

Efficacy Assessments

Patients who achieved negative HCV RNA at week 12 were defined as having a complete early virological response. Patients who became HCV RNA negative between weeks 13 and 24 were defined as having a late virological response. According to the established guidelines, the treatment was considered to have failed if the patients showed an insufficient virological response at week 12 (a detectable HCV RNA and a decrease of <2 log from the baseline level) or at week 24 (a detectable

HCV RNA), and therapy was discontinued. The end-of-treatment response was defined as undetectable HCV RNA at week 48. Patients with end-of-treatment response and undetectable HCV RNA 24 weeks after completion of therapy were defined as having sustained virological response. Relapse was defined as a case in which HCV RNA had been undetectable at the end-of-treatment, but detectable during the 24-week follow-up after the treatment.

Drug Exposure

The amounts of Peg-IFN alpha-2b and ribavirin actually taken by each patient during the treatment period were evaluated by reviewing the medical records. The mean doses of both drugs were calculated individually as averages on the basis of body weight at baseline; Peg-IFN alpha-2b expressed as µg/kg/week and ribavirin as mg/kg/day.

Data Collection

The medical records were retrospectively reviewed and the factors necessary for this examination were extracted: age, sex, body weight, body mass index (BMI), basic laboratory assessments, liver histology, quantitative and qualitative HCV RNA, dose of Peg-IFN alpha-2b and ribavirin received at each administration, and the response to treatment.

Statistical Analysis

Continuous variables are reported as the mean with standard deviation (SD) or median level, while categorical variables are shown as the count and proportion. In univariate analysis, the Mann-Whitney *U*-test (between two groups) or Kruskal-Wallis test (among more than three groups) was used to analyze continuous variables, while chi-squared and Fisher's exact tests were used for analysis of categorical data. For all tests, two-sided *P* values were calculated, and the results were considered statistically significant if $P < 0.05$. Variables that achieved statistical significance ($P < 0.05$) or marginal significance ($P < 0.10$) on univariate analysis were subjected to multivariate logistic regression analysis. Stepwise and multivariate logistic regression models were used to explore the independent factors that could be used to predict a virological response. Statistical analysis was performed using the SPSS program for Windows, version 15.0J (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Baseline Characteristics of Study Groups

The total study population was predominately male (55.6%), with a mean age of 56.2 years. The baseline characteristics of all patients and the four study groups according to core aa substitution patterns are shown in Table I. Mean age of patients in the double-mutant group was higher than the other three groups ($P = 0.003$). More patients in the double-wild group had