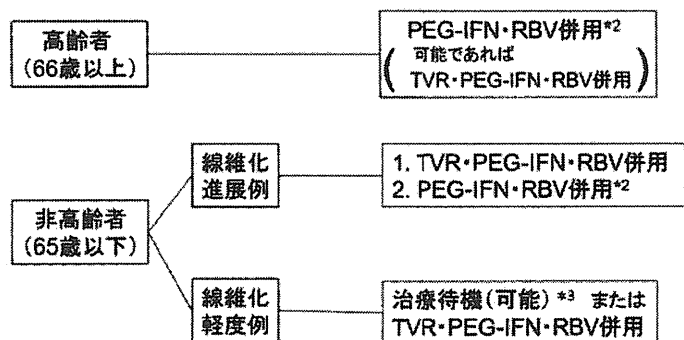


C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例 治療の原則（既治療）

<前治療歴が不明の場合*1>



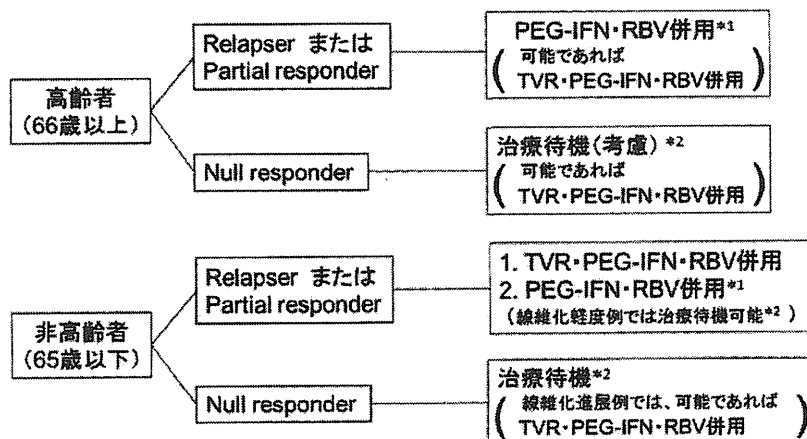
*1 IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定可能な場合は初回治療の方針に準じる

*2 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる

*3 ALT値異常例では肝庇腫療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例 治療の原則（既治療）

<前治療歴が判明している場合>



*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる

*2 ALT値異常例では肝庇腫療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

資料2 治療中止基準**(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療中止基準**

HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では、治療を終了することを検討すべきであり、12 週で 2 log 以上の HCV RNA 量低下を認めた場合も、36 週までに HCV RNA の陰性化がない場合には治療を中止する。

ただし、肝細胞癌発生リスクが高く、治療開始後 36 週の時点で AST/ALT が正常化した症例では、治療中止基準を満たした場合でも生化学的改善効果を目指して、治療を中止せず 48 週までの継続治療を考慮する。

(2) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療中止基準

治療開始 4 週で HCV RNA 量が 3 logcopy/ml 以下にならない症例、12 週時に HCV RNA が陰性化しない症例、ならびに治療中に HCV RNA 量が 2 logcopy/ml 以上上昇する症例では、治療を中止すべきである。

(3) 生化学的改善を目指した Peg-IFN (IFN)少量投与の治療中止基準:

治療開始 6 か月以内に ALT 値改善(40 IU/L 以下)あるいは AFP 値改善(10 ng/ml 以下)を認めない場合は治療を中止する。

資料3 ウイルス学的反応の定義

ウイルス学的反応	定義
Rapid virological response (RVR) extended RVR	治療開始後 4 週で血中 HCV RNA 感度以下 治療開始後 4 週・12 週のいずれにおいても血 中 HCV RNA 感度以下
Early virological response (EVR) Complete EVR(cEVR) Partial EVR(pEVR)	cEVR あるいは pEVR 治療開始後 12 週で血中 HCV RNA 感度以下 治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が陽性だ が 2 log 以上低下
End-of-treatment response (ETR)	治療終了時血中 HCV RNA 感度以下
Sustained virological response (SVR)	治療終了後 24 週で血中 HCV RNA 感度以下
Breakthrough	治療中にいったん感度以下となった血中 HCV RNA が治療中に再出現
Relapse	治療中にいったん感度以下となった血中 HCV RNA が治療終了後に再出現
Non-responder	治療中に HCV-RNA が感度以下にならず
Null responder	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA の減少が 2 log 未満
Partial responder	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が 2 log 以上減少、しかし治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない

注：AASLD から 2009 年に発表された「C型肝炎ガイドライン」¹¹⁶⁾では、「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない」「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA の減少が 2 log 未満」「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が 2 log 以上減少、しかし感度以下にならない」を、それぞれ nonresponder、null responder、partial responder と定義していた。しかし、テラプレビルとボセプレビルの登場を期してアップデートされた 2011 版¹⁰¹⁾では、nonresponder というカテゴリーは採用されず、null responder、partial responder が「治療開始後 12 週で血中 HCV RNA の減少が 2 log 未満」「治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が 2 log 以上減少、しかし治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない」と再定義されている。

本ガイドラインでは 2011 年版の AASLD に準じて null/partial responder を定義し、さらに null/partial responder を包括した“無効”として“Non-responder”を定義する。

資料4 HCV についての外注検査

IL28B SNP、HCV コア領域・NS5A 領域のアミノ酸変異は保険適用外であるものの、外注検査で測定可能である。各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

(1) IL28B SNP 測定

ある検査会社では、専用容器(EDTA-2Na 加)、検体量 5.0 ml、報告日数 12~16 日としている。なお、価格については各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

なお、IL28B 測定はヒトゲノムを検体としており、医療領域では「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン(厚生労働省)」、および「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会)、「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(日本臨床検査医学会など)を、また研究領域では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)を遵守する必要がある。したがって、個人の遺伝情報の保護に十分留意しつつ、IL28B SNP 検査について患者に対して文書による説明を十分に行い、同意を得なければならない。検査会社によっては説明文書・同意書を用意しているところもあるので、参考にされたい。また、施設内に倫理委員会が設置されていれば、IL28B SNP 測定についてあらかじめ倫理委員会に申請し、承認を得るべきである。

(2) HCV コア領域・NS5A 領域のアミノ酸変異測定

ある検査会社によればそれぞれ以下のとおりである。

HCV コア領域 70 番・91 番アミノ酸変異:専用容器、検体量 5.0 ml、報告日数 10~14 日。

HCV NS5A 領域アミノ酸変異(ISDR):専用容器、検体量 5.0 ml、報告日数 10~14 日。

なお、価格については各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

参考資料 平成 23 年度厚生労働省科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) ウイルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による平成 24 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン

(http://www.jsh.or.jp/medical/date/H24_guideline.pdf)

Treatment Guidelines of Hepatitis C

The Committee for Hepatitis Clinical Guidelines, Japan Society of Hepatology

Key words: hepatitis C guidelines telaprevir interferon ribavirin

Kanzo 2012; 53: 355—395

The Committee for Hepatitis Clinical Guidelines, JSH

Yasuhiro Asahina¹⁾, Namiki Izumi²⁾, Makoto Oketani³⁾, Hiromitsu Kumada⁴⁾, Kazuhiko Koike⁵⁾,
Fumitaka Suzuki⁶⁾, Hajime Takikawa^{6)*}, Atsushi Tanaka^{6)*}, Hirohito Tsubouchi³⁾, Norio Hayashi⁷⁾,
Naoki Hiramatsu⁸⁾, Hiroshi Yotsuyanagi⁹⁾ (In order of the Japanese syllabary)

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Department for Hepatitis Control Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan
- 2) Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan
- 3) Digestive and Lifestyle Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
- 4) Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan
- 5) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan (Director General of JSH)
- 6) Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 7) Kansai Rosai Hospital, Amagasaki, Japan
- 8) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.
- 9) Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

*Chair, The Committee for Hepatitis Clinical Guidelines

© 2012 The Japan Society of Hepatology

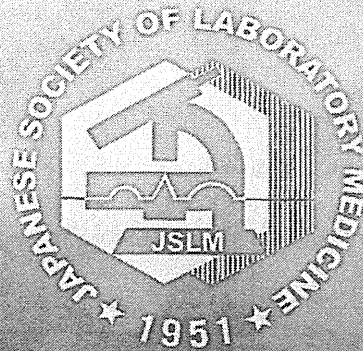
臨床検査のガイドライン

JSLM 2012

検査値アプローチ／症候／疾患

編集

日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会



日本臨床検査医学会

肝 疾 患

【要 旨】 肝疾患の病因，病期を的確に診断し，病態に応じた治療を加えることにより病状の進展を阻止する。
 フォローアップの目的は，非代償性肝硬変，肝細胞癌，食道静脈瘤破裂など生命に関わる状態への病状進行を早期に発見し阻止することにある。慢性肝疾患の進展に従って肝細胞癌の発生率が増加するため，慢性肝疾患の病状に応じた定期フォローアップが重要となる。
【キーワード】 肝機能検査，肝細胞癌，慢性肝炎，肝硬変

疑うべき臨床症状

図 1 に肝疾患を疑う臨床症状や所見および病歴を示す。

急性肝炎：全身倦怠感や微熱などの感冒様症状や吐き気，食欲不振などの消化器症状から発症する。肝障害の程度が強い場合は黄疸やそれに伴う尿の濃染を認める。

慢性肝炎：特に症状を認めないことが多い。肝炎の増悪時には食欲不振や全身倦怠感を伴う。

肝硬変：代償性期では臨床症状に乏しい。微熱，全身倦怠感を認めることがある。手掌紅斑，くも状血管拡張，女性化乳房を認めることがある。非代償期には，腹水，黄疸，下腿浮腫，肝性脳症，下腿浮腫，ばち状指などを認める。

肝細胞癌：初期の肝細胞癌は，無症状であるが，基礎疾患として慢性肝炎，肝硬変など慢性肝疾患を有していることが多いため，基礎疾患に伴う症状を有する。進行肝

細胞癌では，腹痛，腹部膨満感を認める。

確定診断に要する検査

肝疾患を疑う自覚症状を認めた場合や健康診断などで肝疾患を疑う検査結果を得た場合には，図 1 に示したように自覚症状，臨床所見の確認を行うとともに医療面接で詳しく肝疾患に関連する事項について確認する。

A. 肝機能異常のスクリーニング検査

肝細胞障害，胆汁うっ滞，肝予備力，画像診断の 4 項目をカバーするように検査を行う。黄疸を認める場合の診断フローチャートを図 2 に，また AST，ALT の異常を認めた場合の鑑別診断上のポイントを表 1 に示す。

B. 重症度の判定と入院治療か外来治療かの判断

肝障害が検査で確認された場合には，肝予備力などを参考に入院治療の必要性を判断する（表 2 参照）急性肝障害の場合は，肝性脳症，顕性黄疸，出血時間の延長

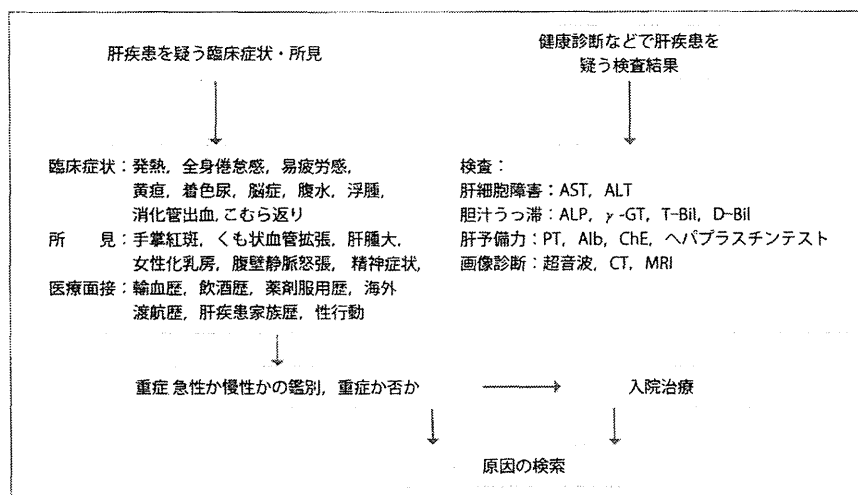


図 1 肝疾患が疑われる場合の基本的なフローチャート

表 3 肝障害の原因と鑑別診断に有用な検査

<ul style="list-style-type: none"> ・ A 型肝炎：IgM-HA 抗体, IgM, 異型リンパ球 ・ B 型肝炎：HBs 抗原, HBc 抗体, IgM HBc 抗体, HBV-DNA ・ C 型肝炎：HCV 抗体, HCV-RNA ・ E 型肝炎：HEV-RNA, IgA (IgM)-HEV ・ EB ウイルス感染 (伝染性単核球症)：EB-VCA IgM 抗体, 異型リンパ球 ・ サイトメガロウイルス感染：CMV IgM 抗体, CMV antigenemia ・ アルコール性肝障害：飲酒歴, γ-GT, IgA, MCV ・ 自己免疫性肝炎：IgG, γ-グロブリン, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体, 抗 LKM 抗体, HLA-DR (保険適応外) ・ 原発性胆汁性肝硬変：IgM, γ-グロブリン, 抗ミトコンドリア抗体, 抗ミトコンドリア M2 抗体 ・ 脂肪肝：BMI, 腹部 US ・ NASH：FOMA-R, AST>ALT, PLT 減少, 腹部 US ・ 薬物性肝障害：薬物歴, WBC, 好酸球数, IgE, DLST ・ 胆管閉塞 (腫瘍, 胆石による)：腹部 US, 腹部 CT, MRC ・ 甲状腺機能異常：FT4, FT3, TSH ・ 心不全 (shock liver)：病歴, LDH ・ うっ血肝：病歴, 腹部 US, 心機能 ・ ウイルソン病：セルロプラスミン, 尿中銅, 血中銅 ・ 高シトルリン血症：アンモニア, アミノグラム ・ ヘモクロマトーシス：血清鉄, 血清フェリチン, トランスフェリン飽和率

素の上昇が主体である。抗ミトコンドリア抗体 (AMA) が陽性になること, IgM の上昇が特徴的である。PSC では, ALP を主体とした胆道系酵素の上昇が特徴であるが, AMA は陰性である。診断は ERCP, MRC での特徴的胆管像の確認や肝生検で行う。

4) 脂肪性肝疾患

肝細胞に中性脂肪が過剰に蓄積した状態の肝臓を脂肪性肝疾患と総称し, 単純性脂肪肝と NASH に分けられる。いずれも, ウイルス性肝疾患, 自己免疫性肝疾患の否定とアルコール摂取の否定をした上で, 腹部超音波検査, 腹部 CT 検査で肝臓の脂肪沈着を確認する。NASH は, 進行すると肝細胞への脂肪沈着が少なくなるので注意が必要である。NASH か単純性脂肪肝かの鑑別は肝生検によりなされ, 血液検査のみで判断するのは困難なことが多い。NASH は, 肝細胞の壊死, 炎症を引き起こし, 線維化をきたすため ALT 値, ヒアルロン酸, IV 型コラーゲンが単純性脂肪肝と比較して高値であることが多い。インスリン抵抗性を示す HOMA-R (FBS×血中インスリン/405) や鉄の沈着を示す血清フェリチンも高値を示すことも多い。NASH は, 肝硬変から肝細胞癌へと進展することもあるので, それを念頭においたフォローアップが必要である。

5) 薬物性肝障害

薬物性肝障害は, 薬物の肝細胞への直接的な毒性による中毒性肝障害と薬物アレルギー性肝障害に 2 分される。

いずれも薬物摂取歴と除外診断で診断する。頻度的には薬物の投与開始後に 2-3 か月以内に発症することが多

いが, 長期間服用している薬物が原因のこともあり, 注意が必要である。

その他, 腫瘍や胆石による胆管閉塞, 急性心筋梗塞などの心疾患も肝機能障害を引き起こすので注意を要する。

D. 肝生検の適応と禁忌 (表 4)

血液検査, 腹部 US など比較的低侵襲の検査で診断がつかない場合の診断確定や, 肝疾患の進行度評価や治療効果や予後の予測を目的に肝生検を行うことが考慮される。肝腫瘍性病変が疑われる場合で, 総合画像診断で診

表 4 肝生検の適応と禁忌

<p>適 応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能異常の原因検索 ・ ウイルス性慢性肝疾患の進行度診断 ・ 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎の診断 ・ アルコール性肝障害の進行度診断 ・ NASH の診断 ・ 薬物性肝障害の診断 ・ 代謝性疾患の診断 (ウイルソン病, 高シトルリン血症, アミロイドーシス, ヘモクロマトーシス, 肝ポルフィリン症等) ・ 不明熱 (AIDS, 悪性リンパ腫等) の病因検索 ・ 全身性炎症性疾患, 肉芽腫性疾患 (サルコイドーシス等) ・ 肝移植後の拒絶反応の診断 ・ 遺伝性疾患の家族のスクリーニング
<p>禁 忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 著明な出血傾向 ・ 心肺機能不全 ・ 横隔膜ヘルニア ・ 腹腔内細菌感染 ・ 全身衰弱状態

断が確定されない場合も、USガイド下の腫瘍生検を検討する。適応は出血などのリスクも考慮して決定する。

病態把握と治療方針の決定

A. B型肝炎の病態把握と専門医コンサルテーションのポイント

B型肝炎感染の診断フローチャートを図3に示す。HBs抗原陽性の肝障害を診た場合、HBV感染による急性肝炎かHBVキャリアからの急性増悪かの鑑別が臨床で極めて重要であり、HBc抗体の力価が診断上のポイントとなる。

HBVの持続感染者（HBVキャリア）に対して肝臓専門医へコンサルテーションする際のポイントを図4に示す。HBV-DNA高値かつALT異常値あるいは非若年者は肝発癌リスクが高いため肝臓専門医へのコンサルテーションが望ましい。このうち、ALT異常値を呈する症例は基本的に抗ウイルス療法の適応となる。抗ウイルス療法の目的は、B型肝炎ウイルスの活動性の低下によるALTの正常化で、肝硬変・肝細胞癌への進展を抑制することである。最近ではHBs抗原の陰性化を最終的な治療目標と考えることが多い。抗ウイルス療法は、インターフェロン投与と核酸アナログ製剤内服に

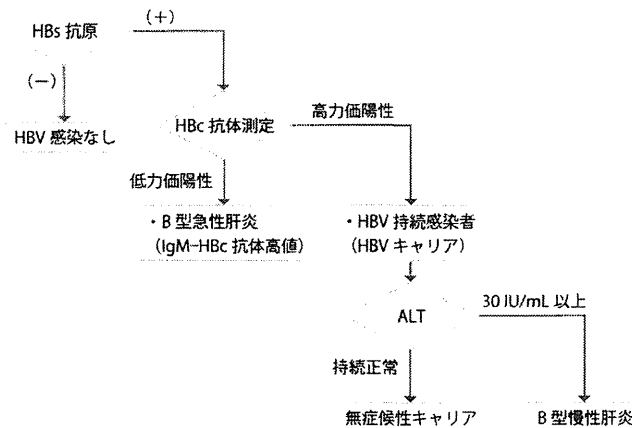


図3 HBV感染の診断の流れ

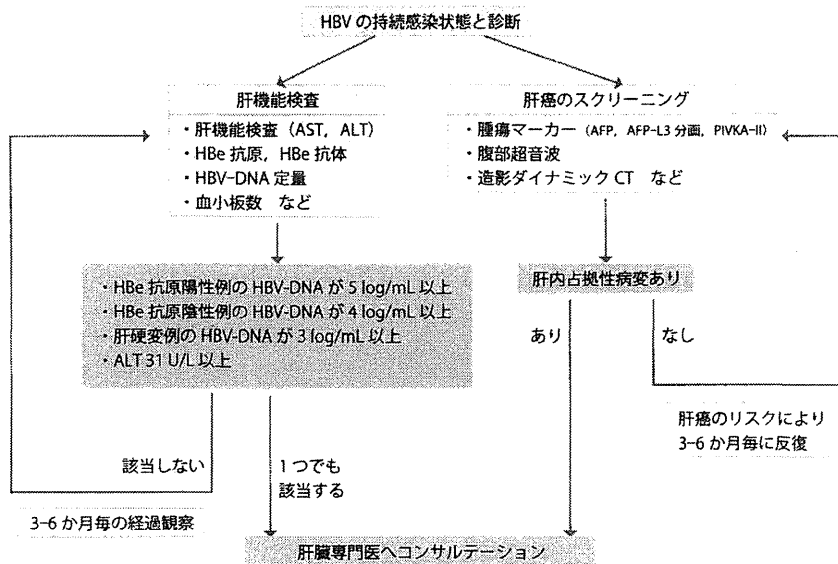


図4 HBVキャリアを肝臓専門医へコンサルテーションする際のポイント（抗ウイルス療法の適応と発癌リスクを考慮したフローチャート）

よる治療がある。一方、コンサルテーションしない症例でも、定期フォローアップにより肝炎活動性のモニターや肝細胞癌の早期発見につとめることも重要である。

B. C型慢性肝炎の病態把握と専門医コンサルテーションのポイント

C型肝炎感染の診断フローチャートを図5に示す。HCV感染者と診断場合の専門医にコンサルテーションするポイントを図6に示す。ALT31 U/L以上または血小板数15万/ μ L未満は発癌リスクが高く、抗ウイルス療法の適応であり、肝臓専門医へのコンサルテーションが望ましい。また、慢性肝炎の状態では肝癌が存在しなくてもAFP値の異常を認めることがあるが、AFP 6 ng/mL以上は将来の肝発癌のリスクが高いため、肝臓専門医へ

のコンサルテーションまたは厳重な経過観察が必要である。C型慢性肝炎の治療の目標は、C型肝炎ウイルスの排除とALTの正常化による、肝硬変と肝癌への進展の抑止である。

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、ウイルス排除を目的とした治療と基本であり、ウイルスのジェノタイプ(あるいはセロタイプ)やウイルス量およびHCV NS5A領域に存在するISDRの遺伝子変異数やHCVコア70番・91番のアミノ酸変異、さらには宿主IL28B遺伝子近傍のSNP等によりその適応を決定する。C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロンが基本であり、症例に応じてリバビリンやプロテアーゼ阻害剤を併用して行う。

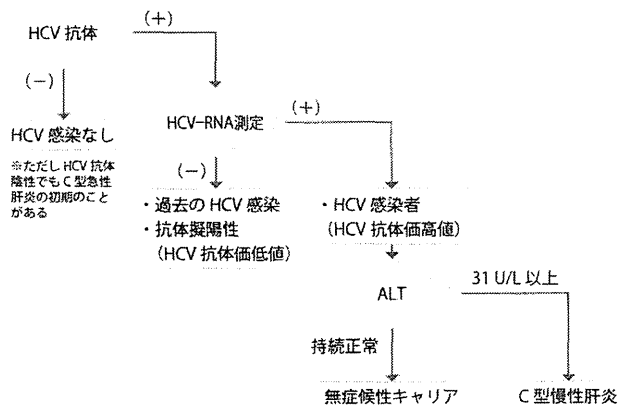


図5 HCV感染の診断の流れ

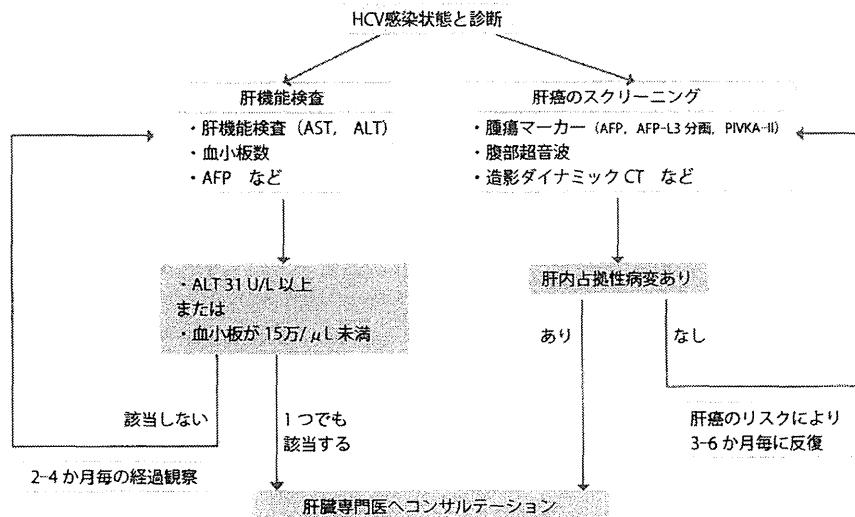


図6 HCVキャリアを肝臓専門医へコンサルテーションする際のポイント (抗ウイルス療法の適応と発癌リスクを考慮したフローチャート)

一方、ウイルス排除が困難な症例では、肝炎の鎮静化を目的とした治療が適応となる。

C. 肝底療法

ウイルスの排除を目的とした抗ウイルス療法の適応でないALT変動を伴う慢性肝疾患に対しては、肝炎の鎮静化をめざした治療により肝線維化の進展抑制と肝発癌の抑止を図る。この目的のためにインターフェロン少量長期療法が行われる。また肝底療法もALTの低下を目的に行われ、これにはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や小柴胡湯等が用いられることが多い。グリチルリチン製剤投与中は、低カリウム、浮腫に注意する。小柴胡湯は、肝硬変患者、インターフェロン投与患者には使用しない。

D. 肝硬変かどうかの判定

肝硬変は、さまざまな慢性肝疾患の終末像であり、高度の線維化、肝小葉構造の破壊とびまん性の再生結節の形成が特徴である。診断の確定には、肝生検や画像診断も含めて肝硬変か否かの目安として血小板数10万/μL以下(表5)、AST>ALTのトランスアミナーゼの変動が参考になる。C型肝炎においては、図7に示した実用的判別式を用いて約90%の精度で診断が可能である。

肝硬変の場合は、代償期か非代償期かの判別を行う。肝硬変の程度の判定には、臨床上の病態を総合判断するChild-Pugh分類が有用である(表6)。さらに予後を大きく変える食道静脈瘤や肝細胞癌の有無を検索する。特に肝細胞癌は、進展度に応じて発癌率が増加する(表5)ので、病気に応じたフォローアップが必要である(後述の慢性肝疾患のフォローアップ参照)。

表5 肝疾患の進展と血小板数, 推定発癌率

病期	新犬山分類	血小板数	推定発癌率
慢性肝炎	F1	18万/μL	0.5%
	F2	15万/μL	1-2%
	F3	13万/μL	3-5%
肝硬変	F4	10万/μL以下	7-8%

$$Z = 0.124 \times [\text{グロブリン} (\%)] + 0.001 \times [\text{ヒアルロン酸} (\mu\text{g/L})] - 0.075 \times [\text{血小板数} (\text{万}/\mu\text{L})] - 0.413 \times [\text{性別男}=1, \text{女}=2] - 2.005$$

Z < 0 ⇒ 慢性肝炎
Z > 0 ⇒ 肝硬変

図7 C型肝炎における慢性肝炎と肝硬変の実用的判別式

表6 Child-Pugh分類

Score	1	2	3
肝性脳症	0	軽度 (I-II度)	昏睡 (III度以上)
腹水	なし	軽度	中等度
T.Bil	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Alb	>3.6 g/dL	2.8-3.5 g/dL	<2.7 g/dL
PT	>80%	50-80%	<50%

Child 重症度 A : 5-6点, B : 7-9点, C : 10-15点

E. 肝硬変に対する治療

1) B型肝硬変

拡散アナログ製剤投与でHBV-DNAを低値に保ちAST, ALT値の正常化を目指す。

2) C型肝硬変

ウイルス排除を目的とした抗ウイルス療法を行う場合、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が第一選択であるが、天然型インターフェロン単独療法や、ジェノタイプ1b, 高ウイルス以外ではIFN-βも適応となる。これらインターフェロンを中心とした治療は代償性肝硬変に対して行い、非代償性肝硬変では行ってはならない。

3) 非ウイルス性肝硬変およびウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法以外の治療

a. 肝底療法

b. 分岐鎖アミノ酸製剤: Alb 3.5 g/dL以下の非代償性肝硬変に対して投与する。肝予備能低下の予防と肝発癌抑制に効果がある。T-Bil 3.0 mg/dL以上の高度な肝硬変、肝性脳症III度以上、著しい蛋白合成障害の場合は使用できない。

c. 瀉血療法 (C型肝硬変のみ): Hb 11 g/dL以下、血清フェリチン値 50-100 μmol/L以下を目標に行う。

F. 肝腫瘍性病変に対する検査

肝腫瘍性病変のスクリーニングには腹部USが簡便であり有用であるが、ウイルス性肝硬変などの肝発癌の超高危険群などでは年1-2回の造影CTまたは造影MRIによるスクリーニングも併用するのが望ましい。肝腫瘍性病変が疑われる場合は、造影CT, 造影MRIを用いたdynamic studyおよび造影超音波検査を行う。これらと場合によっては腹部血管造影下CTを含めた総合画像診断で肝腫瘍の診断と生物学的悪性を評価する。

腫瘍マーカーAFP, PIVKA-IIの測定は肝細胞癌の診断に有用であるが、AFPは肝硬変など肝臓の再生を伴う病態においても数百ng/mL程度までは上昇することがある。継続的な上昇の有無や、AFPレクチン分画の測定が有用である(表7)。CEAやCA19-9は、胆管細胞癌や大腸癌の転移で上昇することがある。

総合画像診断などで診断がつかない場合は、腫瘍生検を検討する。肝腫瘍性病変を認めた場合の鑑別診断や、悪性腫瘍が疑われる場合の検査・治療は肝臓専門医にコ

表7 肝癌の腫瘍マーカー

肝 疾 患	<ul style="list-style-type: none"> AFP <ul style="list-style-type: none"> - 最も一般的な肝細胞癌のマーカー。 - 肝炎、肝硬変でも非特異的に上昇(特異性が低い)。 - 経時的に右肩上がりにより上昇する場合には肝細胞癌の可能性が高い。 AFP-L3 分画 <ul style="list-style-type: none"> - AFP の糖鎖構造をレクチン親和性で分類した検査法。 - L3 分画が肝細胞癌に特異的に産生される。 PIVKA II <ul style="list-style-type: none"> - Vitamin K 欠乏により出現する異常な prothrombin。 - 進行した肝細胞癌や、門脈内浸潤に伴い上昇する。 - ワーファリン服用者では非特異的に上昇する。
-------------	--

表8 慢性肝疾患のフォローアップに最低限必要な検査

病 態	検査項目	頻 度
慢性肝炎	T-Bil, PT, AST, ALT, γ -GT, アルブミン, 総コレステロール, 血小板数, AFP, PIVKA-II	1回/1-3 か月
	腹部超音波検査	2-4 回/年
肝硬変	T-Bil, PT, AST, ALT, γ -GT, アルブミン, 総コレステロール, 血小板数, アンモニア, AFP, PIVKA-II	1回/1-2 か月
	腹部超音波検査	3-4 回/年
	腹部CTもしくはMRI(dynamic studyが望ましい)	1-2 回/年
	上部消化管内視鏡	年1回以上

表9 インターフェロン投与中の検査

検査項目	頻 度
AST, ALT, γ -GT 等肝機能検査	4 週間に一度以上
CBC	投与開始後 1 週間は週 2 回投与開始後 8 週間は毎週その後は 2-4 週間に一度
AFP または PIVKA-II	月に一度
甲状腺機能 (FT3, FT4, TSH)	12 週間に一度
FBS, HbA1C	2-3 か月に一度 (糖尿病, 耐糖能異常の場合は月に一度, 血糖値は月 1 回以上状態に応じて確認)
腹部超音波検査	2 回/年

ンサルトすることが望ましい。

慢性肝疾患のフォローアップ

慢性肝疾患は、肝硬変への進展、肝細胞癌の発生、食道静脈瘤の発生に注意してフォローアップを行う。特にウイルス性肝炎、肝硬変からは肝細胞癌の発生頻度が高い。表 8 にフォローアップに最低限必要な検査を示す。

治療中の副作用チェックと注意など

インターフェロン導入時：血液生化学検査、画像診断を行い肝硬変でないことを確認するとともに肝細胞癌の有無をチェックする。CBC、甲状腺機能、糖尿病の有無、高血圧の有無、胸部 X 線検査、眼底検査も行う。インターフェロン投与中：投与中の副作用チェックは、表 9 に示す。咳が続く場合は、間質性肺炎に注意し胸部 X 線検査、KL-6 の測定を行う。インターフェロン投与中は 2-3 か月ごとに眼底のチェックを行うことが望ましい。

核酸アナログによる治療中：エンテカビルやリバビリ

ンなど核酸アナログ投与は、妊婦、妊娠の可能性のある女性、授乳中、パートナーが妊娠する可能性のある男性には、催奇形性の可能性あり投与できない。

参考文献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版。日本肝臓学会編。金原出版。
- 2) 平成 23 年厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 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 研究報告書。
- 3) Asahina, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2010; 52: 518-27.
- 4) Tateyama M, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol 2011; 46: 92-100.

(朝比奈靖浩)

平成 24 年 12 月 20 日 第 1 版印刷
平成 24 年 12 月 25 日 第 1 版発行

臨床検査のガイドライン
JSLM2012
検査値アプローチ/
症候／疾患

編 集
日本臨床検査医学会 ガイドライン作成委員会

制作・発売
株式会社 宇宙堂八木書店

＜日本臨床検査医学会＞ 事務局

〒 101-0052 東京都千代田区神田小川町 2-2 UI ビル 2 階
TEL 03-3295-0351 FAX 03-3295-0352
e-mail office@jslm.org

本誌に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信
に関しては、個人または施設内の教育研修の目的での使用を除き、日本臨床検査医学会の承
諾を得て下さい。無断で行いますと損害賠償、著作権法の罰則の対象となる場合があります。

Special Report

Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection

First edition, May 2012, The Japan Society of Hepatology

Editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines: The Japan Society of Hepatology*,**

1. INTRODUCTION

THE JAPAN SOCIETY of Hepatology (JSH) has, until now, produced “A Management Guide for Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis”, “A Management Guide for NASH and NAFLD”, and “A Treatment Manual for Hepatocellular Carcinoma”. The only official guidelines produced by the Society have been the “Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma Based on Scientific Evidence”, however, and we had not yet developed guidelines for hepatitis.

As a scientific body that promotes hepatology research, we considered it necessary to publish our official position on the diagnosis and treatment of hepatitis. The regular JSH board meeting on 19 October 2011

approved the establishment of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines.

The Committee decided that our first priority was the production of guidelines for the management of hepatitis C, most urgently needed by Society members, so we began with the production of these “Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection (First Edition)”. We hope and anticipate that these guidelines will be used throughout Japan in the management of hepatitis C.

This is a field that changes rapidly with the accumulation of new evidence, accompanied by changes in the level of evidence, so we have elected not to show evidence levels. We plan to revise these guidelines at appropriate intervals, as new evidence comes to hand.

Reproduction of these guidelines is forbidden without authorization.

May 2012

Kazuhiko Koike

Director General, The Japan Society of Hepatology

Hajime Takikawa

Chairman, Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines

2. GENERAL STRATEGY AGAINST HEPATITIS C VIRUS INFECTION

FOLLOWING THE IDENTIFICATION of the hepatitis C virus (HCV) by Choo *et al.* in the USA in 1989,¹ it became clear that over 90% of patients previously diagnosed with non-A non-B hepatitis, and over 50% of those diagnosed with alcoholic hepatitis, in fact suffered from liver disease caused by HCV. Currently, there are an estimated 170 million carriers worldwide, and 1.5–2 million in Japan. Even in healthy adults, once an HCV infection occurs, only approximately 30% resolve completely in the acute phase. HCV

*Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines (in alphabetical order): Yasuhiro Asahina, Department of Gastroenterology and Hepatology, Department for Hepatitis Control, Tokyo Medical and Dental University; Norio Hayashi, Kansai Rosai Hospital; Naoki Hiramatsu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine; Namiki Izumi, Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital; †Kazuhiko Koike, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo; Hiromitsu Kumada, Department of Hepatology, Toranomon Hospital; Makoto Oketani, Digestive and Life-style Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences; Fumitaka Suzuki, Department of Hepatology, Toranomon Hospital; †Hajime Takikawa, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine; Atsushi Tanaka, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine; Hirohito Tsubouchi, Digestive and Life-style Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences; Hiroshi Yotsuyanagi, Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (†Chairman, ‡Special Committee Member).

** Correspondence: Atsushi Tanaka, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, Japan. Email: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

infection is prolonged in approximately 70% of cases, causing chronic hepatitis. Once an HCV infection has become chronic, spontaneous elimination of the virus is rare (0.2% annual rate), and persistent inflammation can induce fibrosis, progressing to cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC).² Interferon (IFN) therapy commenced in 1986, when Hoofnagle *et al.* administered human recombinant IFN- α to patients with non-A non-B hepatitis, confirming normalization of transaminase levels.³ IFN therapy has been used in the general clinical setting in Western countries since 1991, and in Japan since 1992. Since that time, with the development of the polymerase chain reaction (PCR) method, a revolutionary new technology for viral detection, quiescence of hepatitis has been confirmed in patients in whom HCV RNA was eradicated by IFN therapy;⁴ furthermore, inhibition of progression of liver disease and hepatocellular carcinogenesis has been demonstrated in these patients.^{5–8}

The aim of treatment of chronic hepatitis C is to improve the long-term prognosis of chronic liver disease (CLD) associated with persistent HCV infection; in other words, to prevent mortality associated with HCC and CLD. Sustained virological response (SVR) rates have improved with the standard therapy combining pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin. SVR rates are no better than 40–50% in patients with genotype 1 infection who have high viral loads, however, so HCV cannot be eliminated in around half of these patients. In recent years, a number of new antiviral agents have been developed with the aims of increased therapeutic efficacy and decreased adverse reactions. In November 2011, the first generation protease inhibitor telaprevir became available for clinical use in patients with HCV genotype 1 infection and high viral loads. Triple therapy with telaprevir, Peg-IFN- α -2b and ribavirin has shown an increased antiviral effect, improving initial SVR rates to around 70% in treatment-naïve cases, but adverse reactions are also increased, including severe anemia and serious skin rashes.^{9–13} In Japan, trials are underway with triple therapy comprising a second generation protease inhibitor (TMC435,¹⁴ MK7009¹⁵ or BI-201335), Peg-IFN and ribavirin, as well as IFN-free oral antiviral therapy comprising a protease inhibitor and an NS5A inhibitor.¹⁶ Much is anticipated from the next generation direct antiviral agents (DAA), reported to have considerably fewer adverse reactions, and even greater antiviral effects, with SVR rates exceeding 80% in treatment-naïve cases.

Therapeutic guidelines for chronic hepatitis C should be formulated with the above-mentioned background

in mind, with careful consideration of the appropriateness of the presently available antiviral therapies for each individual patient.

Indications for antiviral therapy for HCV infection

In general, in patients with chronic hepatitis C, liver disease progresses gradually in association with elevation of alanine aminotransferase (ALT) levels, and the risk of developing cancer increases with the progression of fibrosis.⁸ Conversely, cancers are rarely seen arising from a normal liver with no inflammation or fibrosis. Accordingly, in general, antiviral therapy is indicated in all chronic hepatitis C patients with elevated ALT levels (ALT >30 IU/L), indicating hepatic inflammation, or a decreased platelet count (platelet count <150 000/ μ L), reflecting the degree of liver fibrosis. The indication for antiviral therapy should be individualized for patients with ALT \leq 30 IU/L and a platelet count \geq 150 000/ μ L, considering the risk of developing HCC is low.

Early viral eradication is required in the group at high risk of developing cancer. In patients with HCV infection, three factors have been identified as independent risk factors for hepatocellular carcinogenesis: (i) advanced age; (ii) advanced fibrosis; and (iii) male sex.^{5–7} Accordingly, the risk of developing cancer is particularly high in patients with multiple risk factors, and early introduction of antiviral therapy should be considered in this group.

Basic guidelines for treatment of chronic hepatitis C

In developing these guidelines, we formulated separate treatment plans according to the risk of developing cancer in different subgroups of patients with chronic hepatitis C, for elderly and non-elderly patients, and those with advanced fibrosis and mild fibrosis. Analyses of hepatocellular carcinogenesis in older patients with chronic hepatitis C show that the risk of cancer increases with increasing age, although the definition of “older age” varies, considered by some to be greater than 55, 60 or 65 years. In these guidelines, we have defined “elderly” as \geq 66 years old, based on Japanese clinical trials of telaprevir conducted with subjects aged \leq 65 years,¹¹ and the increased risk of HCC over the age of 65 years.¹⁷ Furthermore, although we have defined “advanced fibrosis” as a METAVIR score \geq F2, or platelet count of <150 000/ μ L, it should be kept in mind that the risk of cancer is particularly high in the

patient group with a METAVIR score \geq F3, or platelet count of $<$ 120 000/ μ L.

For the group at high risk of developing HCC (elderly and advanced fibrosis), antiviral therapy should be commenced as soon as possible with due consideration to tolerability. Early commencement of antiviral therapy is also desirable in the medium-risk group (elderly or advanced fibrosis). However, some in the particularly high-risk group, elderly and/or with advanced fibrosis, are non-responders, so in order to avoid adverse reactions and the development of drug-resistant mutations, the treatment discontinuation criteria should be kept in mind during antiviral therapy. On the other hand, in the low-risk group comprising non-elderly patients without advanced fibrosis, early introduction of antiviral therapy is not always necessary. In some patients, it may be possible to await the introduction of the new generation antiviral agents, so the present indication for antiviral therapy should be decided after consideration of anticipated therapeutic effect, adverse reactions and the risk of HCC.

In any patient group, in case it is difficult with any presently available antiviral regimens to ensure viral eradication, and ALT levels are elevated (\geq 30 IU/L), patients should be administered long-term low-dose Peg-IFN or supportive therapy, for example, stronger neo-minophagen C (SNMC), ursodeoxycholic acid (UDCA). If an adequate therapeutic effect is not achieved, and iron overload is suspected, then the addition of, or changeover to, therapeutic phlebotomy should be considered. The aim of these therapies is to keep the ALT level \leq 30 IU/L, maintaining it as low as possible. Strict control of the ALT level is particularly necessary in the group at high risk of developing HCC. Low-dose Peg-IFN therapy should be discontinued if no improvement is seen within 6 months in the ALT level (to \leq 40 IU/L) or the α -fetoprotein (AFP) level (to \leq 10 ng/mL).^{18,19}

Recommendations:

- 1 In general, antiviral therapy is indicated in all chronic hepatitis C patients with elevated ALT levels ($>$ 30 IU/L) or a decreased platelet count ($<$ 150 000/ μ L).
- 2 The indication for antiviral therapy should be individualized for patients with ALT levels \leq 30 IU/L and a platelet count \geq 150 000/ μ L, considering the risk of developing HCC is low.
- 3 For the group at high risk of developing HCC (elderly and advanced fibrosis), antiviral therapy should be commenced as soon as possible with due consideration to tolerability.

- 4 Following commencement of antiviral therapy in patients either elderly or with advanced fibrosis, in order to avoid adverse reactions and the development of drug-resistant mutations, the treatment discontinuation criteria, used for the early detection of non-responders, should be kept in mind during antiviral therapy.
- 5 In the low-risk group (non-elderly, non-advanced fibrosis), the present indication for antiviral therapy should be decided after consideration of anticipated therapeutic effect, adverse reactions and the risk of HCC.
- 6 If viral eradication is not achieved, long-term low-dose Peg-IFN or supportive therapy (SNMC or UDCA) should be administered with the aim of preventing progression of liver disease and preventing hepatocellular carcinogenesis. If an adequate therapeutic effect is not achieved, and iron overload is suspected, then the addition of, or changeover to, therapeutic phlebotomy should be considered.
- 7 Low-dose Peg-IFN therapy should be discontinued if no improvement is seen within 6 months in the ALT level (to \leq 40 IU/L) or the AFP level (to \leq 10 ng/mL).

3. INTERFERON THERAPY

3.1 Interferon

THE α - AND β -types of IFN have been approved for use in the treatment of chronic hepatitis C. IFN- α preparations come in non-pegylated and pegylated forms, depending on whether polyethylene glycol (PEG) has been attached. The former comes in the form of natural human IFN- α and recombinant IFN- α -2b, and the latter as Peg-IFN- α -2a and Peg-IFN- α -2b. IFN- β preparations comprise natural non-pegylated-IFN- β .

IFN- α

Standard non-pegylated-IFN- α is unstable, with a plasma half-life of 3–8 h, and becomes undetectable after 24 h.²⁰ Administration at least three times per week is therefore required when treating chronic hepatitis C. Adverse reactions, including fever, chills and headache, are common with non-pegylated-IFN due to repeated rises and falls in the plasma levels. Of the non-pegylated IFNs, natural human IFN- α is approved for self-injection, and patients only need to attend hospital once every 2 weeks. Furthermore, patients can self-inject at night before retiring, better taking advantage of diurnal variations in plasma cortisol levels, and minimizing fever and other adverse reactions.^{21–23}

Peg-IFN- α

PEG is a water-soluble neutral molecule with no toxicity of itself. The number of ethylene oxide subunits determines the molecular weight. The aims of pegylating IFN are twofold: (i) to alter its *in vivo* pharmacodynamic properties; and (ii) protect the IFN molecule from recognition and elimination by the host immune defenses. Peg-IFN- α used in the treatment of chronic hepatitis C comes in the form of Peg-IFN- α -2a, with a 40-kD PEG branch chain covalently attached to IFN- α -2a, and Peg-IFN- α -2b, with a 12-kD PEG branch chain attached via a urethane bond to IFN- α -2b. They reach a maximum concentration (C_{max}) at 72–96 and 15–44 h after administration, respectively, and after a single dose maintain plasma levels within the therapeutic range for approximately 168 and 80 h, respectively.²⁴ As the molecular weight of PEG attached to IFN in this way increases, the intracorporeal retention time also increases, although the pharmacological effect decreases in inverse proportion. The IFN activity of Peg-IFN- α -2a is 7% that of non-pegylated-IFN- α -2a, whereas the IFN activity of Peg-IFN- α -2b is 28% that of non-pegylated-IFN- α -2b, with the latter more active. Accordingly, the actual antiviral effect is determined in a complex fashion by the balance between intracorporeal retention time and IFN activity, as well as the patient's body type and weight. Peg-IFN- α -2a is approved as monotherapy and in combination with ribavirin for national medical insurance coverage, whereas Peg-IFN- α -2b is approved in combination with ribavirin with or without telaprevir.

The two forms of Peg-IFN- α have different standard doses. The standard dosage regimen for Peg-IFN- α -2a is fixed at 180 $\mu\text{g}/\text{week}$, and the dose of Peg-IFN- α -2b varies according to the patient's weight, the standard dosage regimen being 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per week.

IFN- β

Interferon- β is a natural IFN that can be used in a non-pegylated form, and is approved as monotherapy and in combination with ribavirin for medical insurance coverage. It is administered at least three times per week as an i.v. injection or i.v. infusion. Although IFN- β binds to the same type I IFN receptor as IFN- α , and has a similar antiviral effect to IFN- α , their adverse reaction profiles differ. A retrospective study of natural human IFN- β + ribavirin combination therapy in the treatment of 40 cases with genotype 1b HCV infections reported fewer discontinuations due to adverse reactions, and only mild decreases in platelet counts.²⁵ Even patients with a history of discontinuing IFN- α therapy due

to depression tolerated IFN- β + ribavirin combination therapy well in terms of depressive symptoms and other adverse reactions.^{26–28} IFN therapy with natural human IFN- β is therefore recommended in patients in whom IFN- α therapy is not tolerated, for example, those with a history of depression.

Anti-IFN- α neutralizing antibodies were detected in 15% of non-responders to Peg-IFN- α + ribavirin therapy in one study.²⁹ Anti-IFN- α neutralizing antibodies do not block IFN- β activity, so a changeover to natural human IFN- β should be considered in cases of non-response to Peg-IFN- α + ribavirin due to these neutralizing antibodies.

Natural human IFN- β can be administered twice daily in divided doses, providing a more potent antiviral effect than once daily dosing as measured by the HCV dynamics.³⁰ Divided dosing IFN- β induction prior to Peg-IFN- α + ribavirin therapy has been trialed.³¹

Antiviral effects of IFN^{32–34}

IFN acts through binding to type I IFN receptors on the target cell membrane. Type I IFN receptors are common to IFN- α and IFN- β , and binding of either IFN type to the receptor causes activation of the tyrosine-protein kinase, Janus kinase 1 (JAK1). This induces phosphorylation of tyrosine residues in the intracellular domain of the receptor, resulting in phosphorylation and formation of dimer complexes of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1), which transmit signal to the cell nucleus. This in turn induces and upregulates expression of IFN-stimulated genes (ISG). The family of ISG includes a wide variety of antiviral and immunoregulatory genes, and the antiviral effects of IFN are thought to derive from proteins induced by ISG.

Adverse reactions

Adverse reactions to IFN therapy are experienced by almost all patients. The most common are influenza-like symptoms, such as general malaise, fever, headache and aching joints, and are reported by 60–95% of patients. Most influenza-like syndrome can be controlled with anti-inflammatory analgesic medication. Blood tests show leukopenia, with white blood cell counts $<1000/\text{mm}^3$ seen in approximately 60% of patients. Serious infections associated with neutropenia are, however, considered rare.³⁵ White blood cell, neutrophil and platelet counts tend to decrease for the first 4 weeks of IFN therapy, then often remain stable without further decline. Neuropsychiatric symptoms such as depression and insomnia occur in 5–10% of patients, and are more

common in those with pre-existent neuropsychiatric symptoms or a history of depression.³⁶ Neuropsychiatric symptoms are classified into depression-specific symptoms and depression-related autonomic nervous symptoms, with selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) reported to be useful in treating the former.^{37–39} IFN can also trigger or aggravate autoimmune diseases such as chronic thyroiditis, so the utmost caution is required when administering IFN to patients with autoimmune diseases. Interstitial pneumonia, another reported adverse reaction to IFN therapy, can be serious and even life-threatening. It usually occurs after 2 months of therapy, or in the later stages of treatment. A rapid and appropriate management is required following the onset of respiratory symptoms such as a dry cough or dyspnea, including an immediate chest CT scan. Determination of serum KL-6 levels is also useful in the diagnosis of interstitial pneumonia. Other reported adverse reactions to IFN therapy include cardiomyopathy and fundal hemorrhage.

The adverse reaction profile of Peg-IFN differs somewhat to that of non-pegylated-IFN. In a Japanese clinical trial of Peg-IFN- α -2a monotherapy, the adverse reactions with a higher reported frequency than non-pegylated-IFN- α -2a were skin reactions such as erythema at the injection site and hematological reactions such as decreases in the white blood cell counts or platelet counts. On the other hand, mild to moderate adverse reactions such as influenza-like syndrome, including fever and joint pains, or malaise and loss of appetite, were milder than with standard non-pegylated-IFN- α -2a.⁴⁰

Recommendations:

- 1 Reported adverse reactions to IFN therapy include influenza-like syndrome, decrease of blood cell counts, neuropsychiatric symptoms, autoimmune phenomena, interstitial pneumonia, cardiomyopathy and fundal hemorrhage.
- 2 Pegylation stabilizes serum IFN levels, ameliorating influenza-like syndrome such as fever and joint pains.
- 3 Patients self-injecting of natural human IFN- α at night minimizes influenza-like syndrome.
- 4 IFN- β should be considered in patients unable to tolerate IFN- α due to depression or other causes.

Is there any difference between Peg-IFN- α -2a and Peg-IFN- α -2b therapeutic efficacy and adverse reactions?

In Japan at present, two Peg-IFN formulations are available for use in Peg-IFN + ribavirin therapy, Peg-IFN-

α -2a and Peg-IFN- α -2b. McHutchison *et al.* conducted a large multi-center study comparing the efficacy of these two agents. In this randomized controlled trial (RCT) conducted at 118 institutions, with 3070 patients with IFN-naïve genotype 1 HCV infection, the SVR rate in the Peg-IFN- α -2a 180- μ g group was 40.9% and that in the Peg-IFN- α -2b group 39.8%, with no difference seen between groups, and no significant difference was seen between groups in terms of tolerability.⁴¹ On the other hand, two Italian single-center studies with 441 and 320 patients with IFN-naïve genotype 1–4 HCV infection, respectively, found no significant difference between groups in the incidence of adverse events, but reported significantly higher SVR rates in the Peg-IFN- α -2a group than in the Peg-IFN- α -2b group.^{42,43} A recent systematic review examining 12 RCT of the efficacy and safety of these two agents found no difference between them in terms of adverse events causing discontinuation. The overall SVR rates based on 8 RCT were 47% for the Peg-IFN- α -2a group and 41% for the Peg-IFN- α -2b group, significantly higher in the former (risk ratio, 1.11; 95% confidence interval [CI], 1.04–1.19; $P = 0.004$).⁴⁴ However, a conclusion has not been reached to recommend either agent, due to heterogeneity of the patient populations in HCV genotype, race and Peg-IFN- α -2b dosage in the different RCT, as well as problems with the quality of the RCT in terms of subject numbers and withdrawals, and only limited data concerning adverse events. In Japan, studies have been conducted comparing both agents, but the final results have yet to be published.

Accordingly, at present, Peg-IFN- α -2a and Peg-IFN- α -2b are considered similar from the viewpoints of efficacy and adverse reactions, and there is no definitive evidence supporting a recommendation of either formulation in clinical practice. To improve therapeutic efficacy further, more important considerations will be optimization of the dosage and duration of treatment with other agents, such as ribavirin, for each individual patient, as well as formulation of a treatment plan with consideration of factors that influence therapeutic efficacy for each patient, and control of adverse reactions.

Inhibition of HCC by IFN monotherapy

Many reports have emerged from Japan regarding inhibition of hepatocellular carcinogenesis by IFN therapy. Ikeda *et al.*⁶ performed a retrospective analysis of cumulative hepatocellular carcinogenesis rates in patients with chronic hepatitis C who underwent IFN monotherapy as initial treatment, stratified for therapeutic