<原 著>

ALT 正常 HCV Genotype 2 型高ウイルス群の肝組織学的所見と
IFN 治療についての検討占部 綾子^{1)*} 相光 汐美¹⁾ 相坂 康之¹⁾
高野 弘嗣¹⁾ 川上 広育²⁾ 茶山 一彰³⁾

要旨：ALT 値が持続的に正常値を示す C 型慢性肝炎においても肝組織学的な検討を行うと肝線維化の進展例があり、このような症例のうち治療効果の高い HCV Genotype 2 型では積極的な治療が議論されている。今回著者らは当院での ALT 正常 HCV Genotype 2 型高ウイルス群 24 例について ALT 持続正常群 12 例、ALT 一過性変動群 12 例の 2 つのグループに分け、肝組織学的病期の進展の程度と IFN 治療効果について比較検討した。IFN 治療前の肝組織学的所見は全症例において F0 は無く、両群とも F1 9 例 (75%)、F2 3 例 (25%) の肝線維化が認められ、F3 は認めなかった。IFN α -2b+リバビリン併用療法の SVR (sustained virological response ; SVR) 率は ALT 持続正常群 75%、ALT 一過性変動群 83.3% と両群で同等に高率であった。また ALT 持続正常群で有意に早期のウイルス陰性化が認められ、ALT 持続正常 HCV Genotype 2 型高ウイルス群における IFN 治療の有用性が示唆された。

索引用語： C 型慢性肝炎 正常 ALT 原因療法 肝組織 HCV Genotype 2 型

はじめに

C 型慢性肝炎の約 30% は ALT 値が持続的に正常範囲にとどまり¹⁾、これらの症例では肝線維化の進展は ALT 上昇例に比較すると緩徐であるが長期予後では病期の進展例が報告されている²⁾。ALT 正常を持続していたにもかかわらず肝線維化が進展している症例に対して、肝生検で病期の診断を行い早期に IFN 治療が必要であるかどうかを決定することは重要な課題である。ALT 持続正常例の治療は、IFN 単独療法の時代には利益に対するリスクが疑問視され積極的な治療対象と考えられてこなかった。その後 IFN α 2b+リバビリン併用療法が登場し ALT 持続正常例においても ALT 上昇例と同等の治療効果があり安全であることが示され、特に治療効果の高い HCV Genotype 2 または 3 型の場合、治療を前向きに検討すべきではないかと考えられるように

なっている³⁾。最近では国際的なコンセンサス会議においても ALT 持続正常例に対して IFN 治療を行うことが徐々に認められつつあり⁴⁾、2004 年に ALT 持続正常例への治療に関する大規模試験も行われ、その有効性と安全性が報告された⁵⁾。

今回著者らは当院で治療目的で肝生検を施行した HCV Genotype 2 型高ウイルス群の ALT 正常例 24 例に対して肝組織学的病期の進展の程度、IFN 治療効果について検討を行った。

対象と方法

1. 患者

対象は 2001 年 12 月から 2005 年 8 月までの間に当科で初回治療目的で肝生検を施行した C 型慢性肝炎症例のうち、HCV Genotype 2 型で治療前の HCV-RNA がアンプリコア定量法で 100KIU/ml 以上、治療開始時 ALT 値が正常であったもの 24 例とした。ALT 値の正常上限は当施設の基準である 42IU/L とした。

2. 方法

症例は治療開始までの 6 カ月間で 2 カ月間隔で少なくとも 3 回血清 ALT 値を測定し、経過観察のみで ALT 値正常を持続したもの 12 例を ALT 持続正常群、ALT

1) 広島赤十字・原爆病院第二内科

2) 川上消化器内科クリニック

3) 広島大学分子病態制御内科学

*Corresponding author: liverdis@hiroshima-med.jrc.or.jp

<受付日2007年3月22日><採択日2007年9月26日>

Table 1 Baseline Characteristics of Patients who Underwent Liver Biopsy

	Persistently Normal ALT (n = 12)	Occasionally Elevated ALT (n = 12)	P-value
male/female (% female)	3/9 (75)	5/7 (58)	NS
Age (years) ^a	51.5 ± 14.4	50.0 ± 16.8	NS
HCV genotype (2a/2b)	7/5	4/8	NS
HCV RNA (KIU/ml) ^a	692.5 ± 199.7	625.0 ± 282.7	NS
ALT (IU/L) ^a	26.9 ± 10.3	35.7 ± 7.7	p = 0.024
PLT (× 10 ⁴ /ml) ^a	19.8 ± 6.2	20.2 ± 7.1	NS
Hyaluronic acid (μg/L) ^a	38.5 ± 25.5	57.2 ± 47.5	NS

^a: Mean ± SD

値に変動の見られたもの 12 例を ALT 一過性変動群とし肝組織学的病期を比較した. ALT 一過性変動群の ALT 上昇については他のウイルス感染, 飲酒等に起因することは否定されている. 全症例とも治療目的の入院の際肝生検を施行されており, 生検後 4 日以内に IFN 治療が開始されている. 対象のうち IFN 治療効果判定可能であった 21 例に関して IFNα-2b + リバビリン併用療法 24 週投与群 14 例と IFN 単独療法 24 週投与群 7 例との SVR 率を比較した. また IFNα-2b + リバビリン併用療法 24 週投与群において ALT 持続正常群 8 例, ALT 一過性変動群 6 例の SVR 率, 血清 HCV-RNA 陰性化の時期について検討を行った. さらに ALT 持続正常群に関しては 2006 年の血清 ALT 正常 C 型慢性肝炎症例に対する抗ウイルス治療ガイドラインに沿って血清 ALT 値 30IU/L 以下, 血小板数 15 万以上の症例についての検討も行った. 使用した IFN は単独療法では natural IFNβ〔フェロン[®], IFNβ モチダ[®]〕, consensus IFN〔アドパフェロン[®]〕, 併用療法では recombinant IFNα-2b〔イントロン A[®]〕である. 投与方法は併用療法では IFNα-2b を 6MU 連日 2 週間, 以後週 3 回投与とし 22 週間投与した. リバビリンは IFN 投与中 24 週間併用投与とし, 用法・用量に従い体重 60kg 以下の場合 1 日 600mg, 体重 60kg を超える場合は 1 日 800mg とした. リバビリンは使用上の注意に従い減量, 投与中断を行うこととし, それらも継続投与可能であった症例と同じく検討に加えた. 治療期間中の内服肝炎治療剤の使用は禁止した. IFN 治療の効果は, IFN 投与終了後 6 カ月における血清 HCV-RNA が陰性である例をウイルス学的著効 (SVR), 陽性である例を無効 (NR; non responder) とした.

3. ウイルス学的検査

投与前の血中 HCV-RNA の測定はアンプリコア定量法 (オリジナル法) を用い, 治療中または経過観察中に定量法で感度以下となった場合にはアンプリコア定性法を用いた. HCV-RNA は投与開始後 1 週後, 2 週後, 4 週後に行い, 以後は 4 週間おきに投与終了後 6 カ月以上まで経過観察した.

4. 統計解析

統計処理はカイ二乗検定にて解析を行った.

5. 倫理的事項

肝生検, 治療においてはすべての患者に生じうる利益・不利益に関して説明し同意を得た.

結 果

1. 患者背景

対象とした 24 例の背景では ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群では治療開始時 ALT 値が ALT 一過性変動群において有意差をもって高値であったが, いずれも正常範囲内であった. 他の項目では両群とも女性の割合が ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群で 75%, 58% と高率であった. Genotype 2a と 2b の割合は ALT 一過性変動群で 2b の割合が高かったが有意差はなかった. 血小板数は両群で有意差は認めなかった (Table 1).

2. 肝組織学的病期の比較

肝組織学的検討では全症例において F0 は無く, ALT 持続正常群では F1 が 9 例, F2 が 3 例であり, ALT 一過性変動例でも F1 が 9 例, F2 が 3 例であり全く同数という結果になり有意差は認めなかった. また, いずれの群にも F3 以上の肝線維化の進展は認められなかつ

Table 2 Fibrosis stage of Patients with Persistently Normal ALT and Occasionally Elevated ALT

Number of patients (%)	Persistently Normal ALT (n = 12)	Occasionally Elevated ALT (n = 12)	Total
Stage of liver fibrosis			
F0	0	0	0
F1	9 (75)	9 (75)	18
F2	3 (25)	3 (25)	6
F3	0	0	0
F4	0	0	0

Table 3 SVR of Patients treated with IFN alfa-2b + ribavirin for 24 Wk and IFN monotherapy for 24 Wk

Number of Patients (%)	Persistently Normal ALT (n = 14)	Occasionally Elevated ALT (n = 7)	Total *
IFN alfa-2b + ribavirin	6/8 (75)	5/6 (83.3)	11/14 (78.6)
IFN monotherapy	0/1 (0)	2/6 (33.3)	2/7 (28.6)

* p = 0.026

Table 4 Baseline Characteristics of Patients treated with IFN alfa-2b + ribavirin for 24 Wk

	Persistently Normal ALT (n = 8)	Occasionally Elevated ALT (n = 6)	P-value
male/female	2/6	2/4	NS
Age (years) ^a	44.9 ± 12.9	54.7 ± 14.6	NS
HCV genotype (2a/2b)	3/5	3/3	NS
HCV RNA (KIU/mL) ^a	723.8 ± 163.8	763.3 ± 212.3	NS
ALT (IU/L) ^a	28.8 ± 11.2	35.5 ± 10.7	NS
Fibrosis (F0 : F1 : F2 : F3)	0 : 6 : 2 : 0	0 : 3 : 3 : 0	NS

^a: Mean ± SD

た (Table 2).

3. IFN 治療成績

治療効果判定可能であった 21 例のうち IFNα-2b + リバビリン併用療法 24 週投与群は 14 例, IFN 単独療法 24 週投与群は 7 例で, SVR 率はそれぞれ 78.6%, 28.6% であり併用療法において有意に SVR 率が高率であった (p = 0.026) (Table 3).

IFNα-2b + リバビリン併用療法 24 週投与群において ALT 持続正常群 8 例と ALT 一過性変動群 6 例を比較

した。両群の患者背景には有意差を認めなかったが, 年齢は ALT 一過性変動群でやや高く肝線維化は ALT 持続正常群でやや軽度であった (Table 4)。ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群の SVR 率はそれぞれ 75%, 83.3% であり, 両群で有意差が無く高い SVR 率が認められた。NR であった 3 例はすべて Genotype 2b であった (Table 5)。治療期間中もしくは治療終了後に血清 ALT 値上昇が認められたのは 2 例で, いずれも ALT 持続正常群の併用療法 NR 例であった。治療期間中に

Table 5 Efficacy Result: SVR of Patients treated with IFN alfa-2b + ribavirin for 24 Wk

	Persistently Normal ALT (n = 8)	Occasionally Elevated ALT (n = 6)	Total
All patients (%)	6/8 (75)	5/6 (83.3)	11/14 (78.6)
SVR as a function of HCV genotype (%)			
Genotype 2a	3/3 (100)	3/3 (100)	6/6 (100)
2b	3/5 (60)	2/3 (66.7)	5/8 (62.5)

Fig. 1 Time course of serum ALT levels (line) and HCV-RNA titer (vertical bars) in patients with abnormal ALT levels during or after IFN-alfa2b+ ribavirin treatment. The horizontal bar indicates the duration of treatment. In both cases, HCV-RNA was negative during therapy but it reappeared 5 and 3 months after IFN withdrawal. (a) A flare up of ALT activities occurred during therapy after 3 months from beginning of IFN administration. ALT levels returned to normal values 1 month after IFN withdrawal. (b) HCV-RNA reappeared together with abnormal ALT activities 3 months after IFN withdrawal. The case thereafter showed continuously abnormal serum ALT levels.

Fig. 2 The week when HCV-RNA was undetectable in plasma.

Though every patients achieved viral clearance at week 8, PNALT patients showed significantly earlier viral negative than occasionally elevated ALT patients (* $p = 0.020$). The week of achieving viral negative in PNALT patients with $\leq$ ALT 30 was almost same as whole PNALT patients.

ALT 値が上昇した症例では治療開始3カ月目に ALT 値上昇を認め、治療期間中は持続的に ALT 値上昇を示していたが治療終了後1カ月で ALT 値は正常化し、その後持続的に正常値を示した。血清 HCV-RNA は治療開始後8週で陰性化していたが治療終了後5カ月目に再陽性化した (Fig. 1a)。また治療終了後に ALT 値が上昇した症例では治療開始後4週で血清 HCV-RNA の陰性化を認め、治療期間中は ALT 値は正常値を示していたが治療終了後3カ月で ALT 値の上昇と HCV-RNA の再陽性化を認め、その後も ALT 値の持続的な上昇を認めた (Fig. 1b)。いずれの症例も ALT 上昇時に抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗甲状腺抗体、血沈の上昇は認めなかった。

Table 6 Patients with Persistently ALT levels $\leq$ 30 IU/L and PLT $\geq 15 \times 10^4/\text{ml}$

Number of patients	8
Stage of liver fibrosis (%)	
F0	0
F1	6 (75)
F2	2 (25)
F3	0
F4	0
SVR (%)	3/5 (60)

ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群の SVR 例の血清 HCV-RNA 陰性化週数の検討では、全症例で 8 週以内に血清 HCV-RNA が陰性化していた。ALT 持続正常群の血清 HCV-RNA 陰性化週数は平均 3.0 ± 1.1 週で ALT 一過性変動群の 6.8 ± 2.7 週と比較して有意に早期のウイルス陰性化が認められた ($p = 0.020$) (Fig. 2)。

4. 血清 ALT 値 30IU/L 以下、血小板数 15 万以上の症例についての検討

ALT 持続正常群における血清 ALT 値 30IU/L 以下の症例は 8 例で、いずれも血小板数は 15 万以上であった。肝線維化の進展は F1 6 例 (75%)、F2 2 例 (25%) であり、治療効果判定可能であった 5 例における SVR は 3 例 (60%)、SVR 症例の血清 HCV-RNA 陰性化週数は平均 3.0 ± 1.2 週であった (Table 6)。

考 察

ALT 値が持続的に正常値を示す C 型慢性肝炎でも肝組織学的な検討を行うと肝線維化の進展例があり、このような症例のうち治療効果の高い HCV Genotype 2 型では積極的な治療が議論されている³⁾⁶⁾。ALT 持続正常例での肝線維化が軽度であるとする報告が認められる一方で^{7)~9)}、ALT 持続正常例と ALT 上昇例の肝組織学的病期の進展には差が無いとする報告もある¹⁰⁾。ALT 持続正常例の肝線維化の進行速度は ALT 上昇例の約 2 分の 1 とされているが⁸⁾平均 5 年の観察期間で 20~30% が ALT 持続的高値となり治療対象となるとされている^{11)~13)}。今回著者らの検討では ALT 持続正常群の肝組織所見は F1 75%、F2 25% であり、ALT 持続正常例の肝線維化の程度は F0~1 が $78.3 \pm 18.5\%$ 、F2 は $17.5 \pm 18.1\%$ 、F3、F4 はそれぞれ 1% 程度であるとされている諸家の報告とほぼ同等であった⁷⁾⁸⁾¹²⁾¹³⁾。

また今回著者らの検討した ALT 持続正常群の肝線維

化の進展は ALT 一過性変動群と比較してまったく同等であった。この結果から、血液生化学検査のみでは肝線維化の程度を判断することは困難であると考えられた。Okanoue らの ALT 正常例の肝組織を 6.1~7.3 年経過観察した報告でも ALT 持続正常を維持したグループと ALT が一過性に上昇したグループでは肝線維化は同程度に進行していたとしている¹³⁾。過去の報告や今回の検討より ALT 持続正常例もしくは ALT が一過性に上昇した正常例の肝組織は比較的炎症は軽度であるがゆっくりと肝線維化が進行しており約 20~30% の症例で F2 以上の肝障害を起こしていると推測されるため、これらの症例を放置させること無く適切に診断し治療を行うことが重要であると考えられる。

これまで ALT 持続正常例は IFN 治療による SVR 率が ALT 上昇例と同等であるにもかかわらず積極的な治療の対象となつてこなかった¹⁴⁾。ALT 持続正常例では肝線維化が軽度にとどまると考えられており、また IFN 単独療法における治療後の ALT 上昇が ALT 持続正常例でたびたび報告されており^{15)~19)}、この群における IFN 治療は敢えて行う必要はないと考えられていたためである²⁾。その後 C 型慢性肝炎の治療は ALT 上昇例において IFN α -2b + リバビリン併用療法の登場により SVR 率も飛躍的に向上した。ALT 持続正常例に対して IFN α -2b + リバビリン併用療法を行った報告では全体の SVR 率は 28~47%、特に HCV Genotype 2 または 3 型の症例では SVR 率は 75~80% と高率であり、ALT 上昇例と同等の治療効果が得られたとしている^{20)~26)}。今回著者らの検討でも IFN 単独療法の SVR 率と比較しリバビリン併用療法における高い SVR 率が示され、ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群で SVR 率は同等に高率であった。今回の検討では NR 例はすべて HCV Genotype 2b の症例であったが、全症例とも 8 週以内の早期ウイルス陰性化が得られていたことは興味深い結果であった。

そこで SVR 例の血清 HCV-RNA 陰性化週数の比較検討を行ったところ ALT 持続正常群は平均 3.0 ± 1.1 週でウイルス陰性化が得られており、ALT 一過性変動群の平均 6.8 ± 2.7 週と比較して有意に早期であった。IFN α -2b + リバビリン併用療法の効果を比較したコントロールスタディでも ALT 持続正常例におけるより優れたウイルス効果が指摘されており、ALT 持続正常例では全例で治療開始 3 カ月以内にウイルスが陰性化したのに対し、ALT 上昇例では 48 例中 2 例のみであり、ウイルス効果は投与終了時、6 カ月後いずれも ALT 持続正常

群において優れていたと報告している²⁵⁾。早期ウイルス効果 (early virological response: EVR) は SVR に影響を与える重要な因子であり、今回の著者らの検討において HCV Genotype 2 型 ALT 持続正常群で特に 4 週以内という非常に早期のウイルスクリアランスを認めたことが、この群での高い IFN 治療効果に寄与したものと推測された。ALT 持続正常例でより早期のウイルス陰性化が得られる機序に関しては今後の検討を要するが、一般的に ALT 持続正常例の肝線維化の進展は ALT 上昇例と比較すると軽度であり F1 の症例が多いとされており⁷⁾、今回の著者らの検討でも 2 群間の肝線維化には有意差は認められなかったが、F1 症例が 75% と高率であった。肝線維化の進展が軽度であればより高い IFN 治療効果が期待されると同時に EVR が得られ易くなる可能性が推測される。

2006 年の本邦における血清 ALT 正常 C 型慢性肝炎症例に対する抗ウイルスガイドラインにおいて、血小板数 15 万以上、血清 ALT 値 30IU/L 以下の症例に対しては最初から抗ウイルス療法でなく、まず経過観察もしくは肝生検が提唱されている。著者らの ALT 持続正常例において血小板数 15 万以上、血清 ALT 値 30IU/L 以下を示す症例の検討を行ったところ、対象 8 例の肝線維化の進展は F1 が 75%、F2 が 25% であり、SVR 率は 60%、SVR 症例の血清 HCV-RNA 陰性化週数は平均 3.0 ± 1.2 週であった。これらは今回の検討における ALT 持続正常群全体とほぼ同等の結果であり、新ガイドラインのこの群に関しても同様に IFN 治療の適応と有用性があると推測された。

また NR 例では pegIFN+リバビリン併用療法での今後の検討が必要であると考えている。

結 語

ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群の肝組織所見はまったく同等であり、両群とも F0 の症例は無く F3 以上の進行した肝障害も認めなかったがすべての症例で F1 から F2 の肝線維化の進展を認めていた。治療効果の検討では IFN 単独療法と比較してリバビリン併用療法において SVR 率は有意に高率であった。IFN α -2b+リバビリン併用療法の SVR 率は ALT 持続正常群と ALT 一過性変動群で同等に高率であった。また SVR 例の血清 HCV-RNA 陰性化週数の比較において ALT 持続正常群で有意差をもって早期のウイルス陰性化が認められ、ALT 持続正常 HCV Genotype 2 型高ウイルス群における IFN 治療の有用性が示唆された。

本論文の要旨は、第 36 回日本肝臓学会西部会 (鈴鹿) において発表した。

文 献

- 1) Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy. *J Hepatol* 2003; 38: 529—532
- 2) Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 133S—136S
- 3) Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266—274
- 4) Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147—1171
- 5) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724—1732
- 6) Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, et al. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36: 646—654
- 7) Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36: 973—977
- 8) Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868—872
- 9) Hui CK, Belaye T, Montegrande K, et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38: 511—517
- 10) Puoti C, Magrini A, Stati T, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393—1398
- 11) Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently

- normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760—764
- 12) Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117—123
 - 13) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599—605
 - 14) Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179—S184
 - 15) Rossini A, Ravaggi A, Biasi L, et al. Virological response to interferon treatment in hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels and chronic hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 1012—1017
 - 16) Yagura M, Murai S, Kojima H, et al. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis C with normal alanine-aminotransferase activity. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 1094—1099
 - 17) Tassopoulos NC, Vafiadis I, Tsantoulas D, et al. IFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity: a randomized, controlled study. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 365—369
 - 18) Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, et al. Alanine aminotransferase (ALT) levels in a normal population and interferon therapy in chronic hepatitis C patients with normal ALT. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 165—169
 - 19) Mamori S, Suzuki F, Hosaka T, et al. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels at commencement of treatment. *J Gastroenterol* 2004; 39: 776—782
 - 20) Lee SS, Sherman M. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001; 8: 202—205
 - 21) Hasan F, Asker H, Al-Khalid J, et al. Interferon-alpha in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in patients with persistently normal aminotransferase levels. *Digestion* 2002; 65: 127—130
 - 22) Erhardt A, Behlen-Wilm U, Adams O, et al. Combination treatment of IFNalpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALTs. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 921—925
 - 23) Duvnjak M, Pavic T, Virovic L, et al. Terapija interferonom-alfa i ribavirinom bolesnika s kronicnim hepatitisom C i normalnim vrijednostima alaninaminotransferaze. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 159—162
 - 24) Hui CK, Monto A, Belaye T, et al. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. *Gut* 2003; 52: 1644—1648
 - 25) Mangia A, Spinzi G, Vuturo O, et al. Viral clearance in HCV viraemic patients with normal alanine aminotransferase after combination therapy: a controlled, open-labelled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 331—337
 - 26) Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alfa-2b [correction of alpha-2b] and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1700—1701

Histological findings and interferon treatment outcomes in patients with normal ALT levels and high viral load of HCV genotype 2.

Ayako Urabe^{1)*}, Shiomi Aimitsu¹⁾, Yasuyuki Aisaka¹⁾,
Hiroshi Kohno¹⁾, Hiroiku Kawakami²⁾, Kazuaki Chayama³⁾

Some cases of chronic hepatitis C with persistently normal ALT levels show an advanced stage of hepatic fibrosis when examined histologically. Thus the indication of antiviral therapy for this category of patients, particularly for those infected with HCV genotype 2 in view of its high sensitivity to interferon (IFN), has been much argued in recent years. We investigated for a correlation (s) between histologically determined stage of fibrosis (F0 to F3) and the IFN treatment outcomes in 24 patients with high viral load of HCV genotype 2, divided into two groups: 12 patients who had had persistently normal ALT levels (PNALT) and another 12 who had shown transient upsurges of ALT occasionally. As for fibrosis, just before treatment, there were 9 cases (75%) with F1 and 3 (25%) with F2, but none with F0 or F3 in each of the two groups of patients. Rate of sustained virological response (SVR) to the IFN- α 2b+ ribavirin therapy was similarly high in both groups (75% in PNALT and 83% in the other), while the time interval between initiation of therapy and disappearance of viremia was significantly shorter in the PNALT group. These findings warrant an indication of IFN therapy for PNALT patients with high viral load of HCV genotype 2.

Key words: chronic hepatitis C normal ALT antiviral treatment histology HCV genotype 2
Kanzo 2007; 48: 581—588

1) Department of Hepatology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital

2) Kawakami Clinic

3) Department of Medicine and Molecular Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

*Corresponding author: liverdis@hiroshima-med.jrc.or.jp