<原 著>

ALT 持続正常 HCV キャリアに対する Peginterferon α -2b + Ribavirin
併用療法の有用性野ッ俣和夫^{1)*} 富田 学¹⁾ 真田 拓¹⁾ 小坂星太郎¹⁾
登谷 大修¹⁾ 田中 延善¹⁾ 須藤 嘉子²⁾ 全 陽³⁾

要旨：1b 高ウイルス C 型慢性肝炎に対して Peginterferon α -2b (PegIFN) と Ribavirin (RBV) の併用療法を行い、投与終了 24 週目の HCVRNA 判定が可能であった 119 例を対象とし、ALT 持続正常キャリア (Persistent normal ALT : PNALT) 19 例と、ALT 上昇 C 型慢性肝炎 (Elevated ALT : EALT) 100 例の成績を比較検討した。SVR (sustained virological response) 達成率は、PNALT 群で 68.4%，EALT 群で 42.0% と、PNALT 群で EALT 群よりも有意に高かった。SVR に寄与する因子の多変量解析による検討では、60 歳以下、肝脂肪変性がない症例で有意に SVR 達成例が多かった。PNALT に対する PegIFN + RBV 療法は有用であり、若年より積極的に加療する価値があるものと思われた。

索引用語： PNALT Peginterferon α -2b Ribavirin SVR

はじめに

現在、C 型慢性肝炎 (CHC) に対して、広く Peginterferon α -2b (PegIFN) と Ribavirin (RBV) の併用療法が行われている。一方、ALT 持続正常 HCV キャリア (Persistent normal ALT : PNALT) の症例に対しては、従来、経過観察のみを行っていたが、最近 PNALT に対しても治療する施設が増えており、ALT 異常例 (Elevated ALT : EALT) と同等の効果が得られる事が報告され、治療の是非について活発な論議がなされている。今回、1b 高ウイルス CHC に対して PegIFN + RBV 療法を行い、PNALT と EALT の SVR (Sustained virological response) 率を比較検討し、さらに SVR に寄与する因子を検討し、PNALT の治療方針について考察した。

対象と方法

2007 年 2 月までに、当院で PegIFN + RBV 療法を開始した高ウイルス (HCVRNA 100KIU/mL 以上) CHC

患者は、276 人であり、HCV genotype 別では、1b 230 例、1b 以外 46 例であった。PNALT を、6 カ月以上、3 回以上 ALT が 30IU/L 以下を示す症例と定義すると、1b 高ウイルス CHC 230 例中、PNALT は 32 例存在し、PNALT でない例 (ALT 異常例 (EALT)) は 198 例であった。治療成績検討例は、230 例のうち、2005 年 10 月以前より治療を開始し、SVR 判定が可能な 119 例 (PNALT 19 例、EALT 100 例) とした。PegIFN は、体重に応じ基準量で投与し、RBV は、体重に応じ基準量で投与 (通常投与 N = 77) または、200mg より開始し、1 週ごとに 200mg ずつ基準値まで増量し継続投与 (漸増投与 N = 42) した。RBV 漸増投与は、既報¹⁾ の如く、RBV の副作用軽減を目的に当院で無作為試験を実施し検討中であるが、通常投与との治療成績や副作用頻度、投与中止頻度に明らかな差異は認めていない。現在さらに検討中である。肝組織中の脂肪変性は、全くないもの (0%) を無し、少しでもあるものを有りと判定した。

SVR 判定は、中止例も含めた ITT 解析で行い、PNALT と EALT の成績を比較検討した。また、119 例全例の SVR に寄与する因子を、単変量解析 (Mann-Whitney U test または Fisher's exact test) および多変量解析 (Logistic 回帰) にて検討した。

1) 福井県済生会病院内科

2) 福井県済生会病院病理部

3) 金沢大学病院病理部

*Corresponding author: K-NOTSUMATA@fukui.

saiseikai.or.jp

<受付日 2007 年 2 月 13 日><採択日 2007 年 7 月 17 日>

Table 1 Characteristics of PNALT patients and EALT patients

Factor		PNALT	EALT	p
	N	32	198	
Age	> 60	7	91	0.0019*
	≤ 60	25	107	
Gender	male	10	96	0.0857
	female	22	102	
Body weight (kg)	median	55.95	58.1	0.08069
	min-max	42.2-76.5	35.0-95.0	
HOMA-IR	median	1.48	2.14	0.00243*
	min-max	0.34-6.17	0.34-11.32	
Stage (fibrosis)	0-2	23	120	0.0236*
	3-4	3	60	
Hemoglobin (g/dl)	median	12.7	13.75	0.00049*
	min-max	9.9-17.8	9.0-17.3	
Platelets ($\times 10^5/\text{mm}^3$)	median	21.35	17.2	0.00004*
	min-max	10.4-45.9	5.1-38.3	
γ GTP (IU/L)	median	19.5	39	<0.00001*
	min-max	12.0-89.0	11.0-996.0	

* p < 0.05 PNALT: persistent normal ALT

EALT: elevated ALT

成 績

1. PNALT 患者の背景

1b 高ウイルス PNALT 全例 32 例の内訳は、男 10 例、女 22 例で、年齢は 38 歳から 66 歳、平均年齢は 54.3 歳であった。各種背景因子を EALT 198 例と比較すると、年齢、HOMA-IR、F 因子、Hb 値、血小板値、 γ GTP 値に有意に差があり、PNALT は EALT に比し、若年で、HOMA-IR が低く、F 因子が軽度で、Hb 値が低く、血小板値が高い症例が多かった (Table 1)。肝組織分類では、PNALT における F 因子分類では、F1 50.0%、F2 38.5%、F3 11.5%、A 因子分類では、A1 88.0%、A2 12.0% と、ALT 上昇群に比し肝病変は軽度であったが、F2、F3 症例、A2 症例の存在がみられた (Fig. 1)。

2. 投与後 HCVRNA 陰性化率

投与終了 24 週目 HCVRNA 陰性化率 (SVR 率) は、全体では、46.2% (45/119) であった。119 例中、副作用などによる投与途中中止例は、23 例 (19.3%)、減量例は 65 例 (54.6%) であり、中止例 23 例の SVR 達成は 2 例のみ (SVR 率 8.7%) であった。なお、中止例、減量例の割合は、PNALT と EALT で差はなかった。PNALT、EALT 別に、SVR 率を比較すると、PNALT

では、68.4% (13/19)、EALT では、42.0% (42/100) と、PNALT で EALT よりも有意に SVR 率が高かった (Fig. 2)。また、投与後 12 週目 HCVRNA 陰性化率、24 週目 HCVRNA 陰性化率は、それぞれ PNALT 群で 53.6%、88.5%、EALT 群で 49.4%、66.0% であった (Fig. 2)。

3. SVR に寄与する因子の検討

SVR に寄与する因子を、1b 高ウイルス症例 119 例全例で検討すると、単変量解析では、病態 (PNALT か EALT)、年齢、HCVRNA 量、血小板数、投与 8 週目 Ribavirin 血中濃度、肝組織脂肪変性有無で有意差がみられ、PNALT、60 歳以下、HCVRNA 量低値、血小板数高値、肝脂肪変性が無い例で、有意に SVR 例が多かった (Table 2)。多変量解析では、年齢、脂肪変性が HCVRNA 陰性化に寄与する因子として抽出され、60 歳以下で脂肪変性が無い症例が、SVR を達成しやすいという結果であった (Table 3)。

考 察

C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法における SVR に寄与する因子の検討が盛んに行われているが、今回我々が行った C 型慢性肝炎に対する PegIFN、RBV 併用療法施行症例における SVR 寄与因子の検討では、年齢と肝

Fig. 1 Histological findings (grade and stage) of PNALT and EALT patients

Fig. 2 Comparison of HCV RNA negative ratios

脂肪変性の有無が有意な SVR 寄与因子であった。脂肪変性の過多が SVR に寄与する因子の一つである事は以前より報告されている²⁾³⁾。現在、1b 高ウイルス例での肝組織における脂肪変性の程度を細分して詳細に検討

中である。また、今回の検討では、SVR 寄与因子に性差が入らなかったが、女性で SVR 率が低い事はこれまでの多数例の検討で明らかであり⁴⁾、今後症例数を増やして、再検討する予定である。

Table 2 Univariate analysis of factors potentially associated with sustained virological response

Characteristics		HCVRNA negative	HCVRNA positive	P value
N		55	64	
PNALT EALT		13	6	0.0049*
		42	58	
Age (years)	> 60	41	29	0.0000415*
	≤ 60	14	35	
Gender	Male	27	34	0.7149
	Female	28	30	
HCVRNA (KIU/L)	median (min-max)	1800 (220-5001)	2000 (150-5001)	0.02122*
Platelets (×10 ⁵ /mm ³)	< 15	8	22	0.0191*
	≥ 15	47	42	
Ribavirin (8W) (ng/ml)	< 2500	23	35	0.0287*
	≥ 2500	20	11	
Stage (fibrosis)	1-2	34	34	0.216
	3-4	13	23	
Steatosis	positive	25	41	0.000055*
	negative	40	28	

*p<0.05 PNALT: persistent normal ALT
EALT: elevated ALT

Table 3 Multivariate analysis of factors potentially associated with sustained virological response

Factors: PNALT/EALT, age (≤ 60/ > 60), WBC (< 4000/ ≥ 4000), Plts (< 15/ ≥ 15), γGTP (< 35/ ≥ 35), steatosis (positive/negative)			
Factor		Odds Ratio (95%CI)	p
Age (years)	≤ 60/ > 60	4.694 (1.645-13.514)	0.0039*
Steatosis	negative/positive	4.033 (1.522-10.753)	0.0051*

*p<0.05

ALT 持続正常 HCV キャリア (PNALT) の症例に対しては、IFN 単独治療では、むしろ肝機能が増悪するため治療を行わず、経過観察のみを行っていたが、IFN、RBV 併用療法が行われるようになってからは、PNALT に対しての加療が行われ、治療成績が多く報告されるようになり、治療の適応が盛んに論じられるようになった⁵⁾⁶⁾。さらに、PegIFN が登場してからは、PNALT のさらなる治療成績の向上が期待されていた⁶⁾。Zeuzem ら⁷⁾は、PNALT に対して、PegIFN+RBV 併用療法を行い、ALT 異常症例と同等のウイルス学的効果が得られ、重度の ALT フレアーを引き起こす事もなく、ウイルス学的効果によって更に ALT が低下する事を報告し

ている。

一方、治療適応を論じるに当たって、PNALT 例の予後に関しても、盛んに論じられるようになった⁸⁾⁹⁾。Pradat ら¹⁰⁾は、PNALT 例と ALT 異常例における肝組織診断結果について報告を行い、PNALT でも肝線維化進行例 (F2~F3) が存在する事、PNALT は ALT 異常例に比し進展は緩やかではあるが線維化が進行する事を示している。また、Boccardo ら¹¹⁾は、F0、F1 の肝線維化がないか極めて軽い症例を、平均 7.8 年間後再度組織を検索した所、約 2/3 で肝線維化が進行し、F1 では約 1/3 が高度線維化 (F3~F4) を来したと報告し、軽度慢性肝炎に対する治療の必要性を考察している。

これらの報告から総合的に判断し、積極的に PNALT に対して治療を行うべきと考えられるが、我々の施設で行った今回の検討でも、PNALT における PegIFN + RBV 療法の有用性が示唆された。すなわち、これまでの報告と同じように¹²⁾¹³⁾、ALT 上昇例と同等あるいは高い HCVRNA 陰性化率を達成し、投与中の ALT 上昇はほとんどみられなかった。また、投与前の肝生検病理結果では、PNALT でも、F2、F3、A2 症例が存在しており、治療の必要性がある事も再認識された。

さらに、最近では、PNALT 患者では、QOL が低下している事が明らかとなり¹⁴⁾、肝機能正常での watchful waiting の功罪を報告している。また、QOL 低下は ALT 異常例と同等との報告もみられる¹⁵⁾。患者さんの QOL は、大きな問題となっており、治療法を決定する上で、最も重要な要素の一つと考えられ、PNALT 患者の治療は、QOL の面からも積極的に検討すべきであると思われる。

本邦において 2006 年に提唱された血清 ALT 正常 C 型肝炎症例に対する抗ウイルス治療ガイドラインでは、血清 ALT 値と血小板数から、発癌リスクを考慮し、抗ウイルス療法を行う場合と経過観察する場合を区分けしている。これによると、血清 ALT 値 30IU/L 以下では、最初から抗ウイルス療法ではなく、まず経過観察あるいは肝生検検査が勧められている。これは、PNALT 患者多数例の検討¹⁶⁾による肝線維化進展率、肝発癌率の検討から提唱されたガイドラインであり、現時点での治療方針としてはきわめて妥当と考えられる。

一方で、今回の検討およびこれまでの報告¹⁷⁾¹⁸⁾から、HCVRNA 陰性化率は高齢になるに従い低下し、高齢者では HCVRNA 陰性化が達成しづらくするとされている。すなわち経過観察し年月が過ぎると、治療のタイミングを逃す可能性も考えられる。今回の検討でも、いわゆる ALT 30IU/L 以下持続正常を示す PNALT に対する PegIFN + RBV 療法の有用性が認められており、さらに QOL の改善の可能性も鑑み、PNALT であっても精神的 QOL 改善のためにも、若年のうちに積極的に抗ウイルス療法を行う価値があるものと思われた。

しかし、今回の検討は未だ少数例での解析であり、PNALT 加療の可否の最終的な結論を導くためには、副作用、QOL の詳細な比較検討や発癌率などの長期予後の検討も含めたさらに多数例での大規模な解析が必要であると思われた。

本論分の要旨の一部は、DDW2006 第 10 回日本肝臓学会

大会 (2006 年、札幌) にて報告した。

文 献

- 1) 野ッ俣和夫, 富田 学, 真田 拓, 他. C 型慢性肝炎に対する PegIFN α 2b + Ribavirin 投与による 24 週までの効果および Ribavirin 投与の工夫について. 肝臓 2006 ; 47 : A171
- 2) Fabris P, Floreani P, Carlotto A, et al. Impact of liver steatosis on virological response in elderly Italian patients with chronic hepatitis C treated with peg-interferon alfa-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1173—1178
- 3) Westin J, lagging M, Dhillon AP, et al. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 29—35
- 4) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Predictive factors of early and sustained response 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—410
- 5) Bini EJ, Mehandru S. Sustained virological response rates and health-related quality of life after interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and persistently normal alanine aminotransferase level. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 777—785
- 6) Jacob IM, Ahmed F, Russo M, et al. Interferon alfa-2b and ribavirin for patiente with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1700—1705
- 7) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon Alfa (40 Kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724—1732
- 8) Hui CK, Belaye T, Montegrane 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
- 9) Alberri A, Benvegnu L, Boccato S, et al. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 646—654
- 10) 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
- 11) Boccato S, Pistis R, Noventa F, et al. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 13: 297—302
 - 12) Alberti A. Towards more individualized management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepat* 2005; 42: 266—274
 - 13) Strander DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147—1171
 - 14) Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon α -2a (40 kDa) plus ribavirin: Impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 406—412
 - 15) Wagner M, Lee JH, Kronenberger B, et al. Impaired health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels. *J Hepatol* 2006; 13: 828—834
 - 16) 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 carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 42: 599—605
 - 17) Bruno S, Camma C, Marco VD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2004; 41: 474—481
 - 18) Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, et al. The Effect of age on response to therapy with peginterferon α plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1—9

Usefulness of Peginterferon α -2b + ribavirin combination therapy in hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT values

Kazuo Notsumata^{1)*}, Manabu Tomita¹⁾, Taku Sanada¹⁾, Seitaro Kosaka¹⁾,
Daishu Toya¹⁾, Nobuyosi Tanaka¹⁾, Yshiko Sudo²⁾, You Zen³⁾

Subjects were 119 hepatitis C virus (HCV) carriers with a high level of HCV genotype 1b RNA, among whom 19 had shown persistently normal level of ALT (PNALT) while 100 were chronic hepatitis patients with obviously elevated ALT (EALT). We treated them with Peginterferon α -2b (PegIFN) in combination with ribavirin (RBV), and evaluated their virological responses by examining HCV RNA at 24 weeks after the end of treatment. As a result, the SVR (sustained virological response) rate in the PNALT patient group was significantly higher than that in the EALT patient group (68.4% vs 42.0%). Multivariate analysis for SVR-contributing factors revealed that the SVR rate was significantly higher in patients not older than 60 years, and in those free from hepatic fatty degeneration. Thus, our present results suggest the usefulness of PegIFN + RBV therapy in HCV carriers with PNALT, and also that the PNALT subjects should better be treated before getting old.

Key words: PNALT Peginterferon α -2b Ribavirin SVR

Kanzo 2007; 48: 347—352

1) Department of Internal Medicine, Fukuiken Saiseikai Hospital

2) Department of Pathology, Fukuiken Saiseikai Hospital

3) Department of Hospital Pathology, Kanazawa Medical University School of Medicine

*Corresponding author: K-NOTSUMATA@fukui.saiseikai.or.jp