

インターフェロン治療後C型慢性肝炎患者の長期予後 —— ウイルス学的著効例, 生化学的著効例と無効例の比較 ——

三 宅 正 展

キーワード：C型肝炎, インターフェロン, 生化学的持続著効

緒 言

1986年に非A非B型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) の有効性が報告されて以来¹⁾, IFN 治療がC型慢性肝炎患者の自覚症状, 臨床検査値, 組織学的所見の改善, あるいはウイルス除去に貢献するとの報告が数多くなされてきた²⁾⁻¹³⁾.

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染が発癌に重要な役割を担う事が報告されており^{14),15)}, IFN 治療による血清中の HCV ウイルス除去が肝癌の罹患率を低下させるとするいくつかの報告がある¹⁶⁾⁻²¹⁾. また, ウイルス除去の有無にかかわらず alanine aminotransferase (ALT) 持続正常あるいは軽度異常群においても, IFN 治療が肝癌の罹患率を有意に低下させるとの報告もなされている^{19),20)}. しかし従来の IFN 治療では約70%の患者が血清中の HCV-RNA を除去できない以上, HCV-RNA 陽性者においていかに発癌を抑制するかが重要な課題となる.

今回我々は, IFN 治療後 ALT 持続正常群において, 発癌だけでなく肝炎の進行に及ぼす影響を検討するために, 長期における発癌率及び各種肝機能検査値の変動につき統計学的に検討した.

対象と方法

1. 対 象

1987年1月から1996年12月までに岡山大学でC型慢性

肝炎あるいは肝硬変と診断され IFN 治療を受けた252名の患者について検討した. 対象の内訳は, 122名が男性, 130名が女性であり, 年齢は 52 ± 12 (平均±標準偏差) 歳であった.

全例 HCV-RNA が陽性であり, 肝生検により慢性肝炎あるいは肝硬変と診断された. HCV-RNA の検出および測定は, RT-PCR 法²²⁾, 第一世代 DNA プロブ法 (カイロン, 第一化学, 東京) あるいはアンプリコアモニター法 (ロッシュ) を用いて行った. 1989年以前に IFN 治療を受けた症例の治療前 HCV-RNA 量は -80°C で凍結保存してあった血清を用い測定した. 肝臓病理組織は新大山分類²³⁾にて線維化, 活動性を評価分類した.

全例 IFN 治療後3年以上血液検査にて経過観察されており, 平均観察期間は 4.2 ± 1.6 (平均±標準偏差) 年であった. 画像による経過観察も腹部超音波, CT, あるいは MRI にてなされており, 大多数は年2回以上はいずれかの検査が施行されている. 肝癌の診断は画像的に典型的なもの, あるいは腹部超音波下腫瘍生検にて確認できたものとした.

HBs 抗原陽性, 薬剤性肝障害あるいは自己免疫性肝炎等他の肝疾患との合併が考えられるもの, 診断時に肝癌との合併を認めたものは除外した.

2. 方 法

対象を以下の4群に分類した, ①A群 (ウイルス学的および生化学的著効例): 観察期間中 HCV-RNA が陰性かつ ALT 値が正常 ($n=84$). ②B群 (生化学的著効例): 観察期間中 HCV-RNA が陽性であるが ALT 値が IFN 治療後2年以上正常 ($n=43$). ③C群 (不完全著効例): 観察期間中 HCV-RNA が陽性かつ ALT 値が IFN 治療後2年以上 75IU/l 以下 ($n=64$). ④D群 (無効例): A, B, C群のいずれにも属さないもの ($n=61$).

(平成14年1月15日受理)
指導: 辻 孝夫教授 (岡山大学大学院医歯学総合研究科 消化器・肝臓・感染症内科学)
論文請求先: 三原赤十字病院 広島県三原市東町4220
三宅正展
電話: 0848-64-8111 FAX: 0848-64-9250
E-mail: m-miyake@mwe.biglobe.ne.jp

以下4項目について調査した、①各群の背景因子、②IFN治療後のALT値の経過、③肝炎の進行、④発癌に寄与する因子。

各項目の詳細は下記の通りである。

① 各群の背景因子：年齢、性、HCVゲノタイプ、治療前ウイルス量、組織学的所見(新犬山分類AおよびF因子)、飲酒歴(アルコール120g/日を10年以上を多飲酒者とする)、輸血歴についてB群とその他の群を比較検討した。

② IFN治療後のALT値の経過：A群とB群の平均ALT値を比較した。またALT値の累積再燃率を調査した。

③ 肝炎の進行：肝炎の進行の指標として総ビリルビン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、総タンパク、アルブミン、 γ -グロブリン、ZTT、血小板、K-ICG値を用い、おのおのについてIFN治療直前と最終観察時の値を比較した。

④ 発癌に寄与する因子：各群のIFN投与終了時点から肝癌を初めて診断されるまでの期間を調査しKaplan-Meier法を用いて検討した。Coxの比例ハザードモデルを用いIFN効果、年齢、性、組織学的進行度、アルコール消費量の中で発癌に寄与する因子について検討した。

3. 統計学的解析

背景因子の比較については χ^2 検定およびMann-Whitney検定を用いた。臨床検査値の比較についてはWilcoxonの検定を用いた。肝癌診断までの期間の比較についてはKaplan-Meier法を用いlog-rank法で検定した。多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用い検討した。P値は0.05以下を有意とした。解析にはコンピュータソフトのStat View J version 5.0 (Abacus Concepts Inc., CA, SA)を用いた。

結 果

1. 背景因子

IFN開始前の各群の背景因子について、B群と他の群を比較し、前述の12項目について単変量解析を行った(表1)。年齢、HCV-RNA量はB群はA群に比べ有意に高かった($P=0.019$, $P<0.001$)。HCVゲノタイプ1群がB群に比べCおよびD群で多かった($P=0.002$, $P=0.012$)。IFN開始前のALT値はB群でD群より有意に低かった($P=0.002$)。新犬山分類F因子はB群よりD群で有意に高かった($P=0.022$)。IFN一日量、IFN投与期間、IFNタイプ、観察期間は各群間で差を認めな

かった。

2. 生化学的著効例におけるALT値異常の再燃率

IFN治療2年後のALT値はA群で 15.6 ± 0.9 IU/l(平均 \pm 標準偏差)、B群では 24.1 ± 1.0 IU/lでありいずれも正常値内ではあるが、B群でA群より有意に高かった($P<0.0001$)。一年以上ALT値正常を持続した症例におけるALT値異常の再燃率は3年で25.9%、5年で53.9%であり半数が5年で再燃した(図1)。

3. 生化学的著効例の肝炎の進行に及ぼす効果

IFN治療直前と最終観察時の総ビリルビン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、総タンパク、アルブミン、 γ -グロブリン、ZTT、血小板、KICG値を比較しWilcoxonの検定を用いて検討した(表2)。総ビリルビン値はD群においてIFN治療直前と比べ最終観察時で有意に高かった($P=0.001$)が他群では有意差を認めなかった。総コレステロール値はA、B、C群において治療前と比べ最終観察時で有意に高かった($P<0.0001$, $P=0.004$, $P=0.13$)がD群では有意差を認めなかった。コリンエステラーゼ値はA、B、C群において最終観察時

表1 インターフェロン治療前の4群の背景因子(B群と他群との比較)

背景因子	A群 (n=84)	B群 (n=43)	C群 (n=64)	D群 (n=61)
年齢*	49.4 \pm 11.9	53.8 \pm 11.9	55.9 \pm 10.3	51.9 \pm 12.0
性(女性/男性)	36/48	19/24	36/28	31/30
大酒家	11/77(14%)	10/43(23%)	6/58(10%)	6/54(11%)
輸血歴有り	27/78(35%)	16/43(37%)	29/62(47%)	27/57(47%)
ALT*	87.1 \pm 60.6	72.1 \pm 55.7	64.7 \pm 30.2	118.2 \pm 70.7
HCV-RNA量(高値/低値)				
	13/56	15/8	31/12	32/9
HCVゲノタイプ(1/2/2+1)	24/37/5	23/16/1	51/6/1	44/8/0
組織学的所見				
A1/A2/A3	49/23/7	24/13/1	30/25/4	25/27/6
F1/F2/F3/F4	30/24/21/4	15/11/11/1	17/16/18/8	10/12/30/6
インターフェロン				
一日投与量(MU)*	6.7 \pm 2.2	6.6 \pm 1.6	6.5 \pm 2.0	5.8 \pm 2.2
投与期間(日)*	157 \pm 66	152 \pm 51	151 \pm 74	143 \pm 60

HCV-RNA高値： 10^6 copy/ μ l以上(競合RT-PCR法)または1 Meq/ml以上(DNAプローブ法)または100 kcopy/ml以上(アンプリコアモニター法)。これら未満をHCV-RNA低値とした。

大酒家：アルコール消費120g/日、10年以上

#新犬山分類(文献24)

*平均 \pm 標準偏差

* $P<0.05$ (年齢、ALT：Mann-WhitneyのU検定；HCV-RNA量、HCV群： χ^2 検定)

で有意に高かった ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P = 0.004$) がD群においては最終観察時で有意に低かった ($P < 0.026$)。総タンパク値はA群において最終観察時で有意に高かった ($P = 0.007$) が他群では有意差を認めなかった。アルブミン値はA群において最終観察時で有意に高かった ($P < 0.0001$) がB, C群では有意差を認めず、D群で最終観察時点で有意に低かった ($P = 0.002$)。γ-

グロブリン値はA群において最終観察時で有意に低かった ($P < 0.0001$) がB群では有意差を認めず、C, D群で最終観察時で有意に高かった ($P = 0.001$ and $P < 0.0001$)。ZTT値はA群において最終観察時で有意に低かった ($P < 0.0001$) がB群では有意差を認めず、C, D群で最終観察時で有意に高かった ($P = 0.002$ and $P < 0.0001$)。血小板値はA群においてIFN治療直前と比べ最終観察時で有意に高かった ($P = 0.009$) がB群では有意差を認めず、C, D群で最終観察時で有意に低かった ($P = 0.01$ and $P < 0.0001$)。KICG値はA群において最終観察時で有意に高かった ($P = 0.017$) がB, C群では有意差を認めず、D群で最終観察時で有意に低かった ($P = 0.001$)。

4. 肝癌の発生

観察期間中に23名 (9.1%) に肝癌が発生した。23名の内訳はA群が3名、B群が1名、C群が7名、D群が12名であった。4群の累積肝癌発生率を見ると、3年目の累積肝癌発生率はA群が2.5%、B群が2.6%、C群が8.3%、D群が12.1%であった。5年目の累積肝癌発生率はA群が5.1%、B群が2.6%、C群が13.3%、D群が23.6%であった。発癌率はB群でC群より低く ($P = 0.08$) B群でD群より有意に低かった ($P = 0.007$) (図2)。

組織学的に新犬山分類でF1, 2, 3の症例に限定して統計的に検討したが、発癌率はB群でD群より有意に低かった ($P = 0.024$)。

IFN効果、年齢、性、組織学的進行度、アルコール消費量について、発癌に関するハザード比を見てもA, B群はC, D群より有意に低かった (ハザード比: 0.27: $P = 0.046$) (表3)。

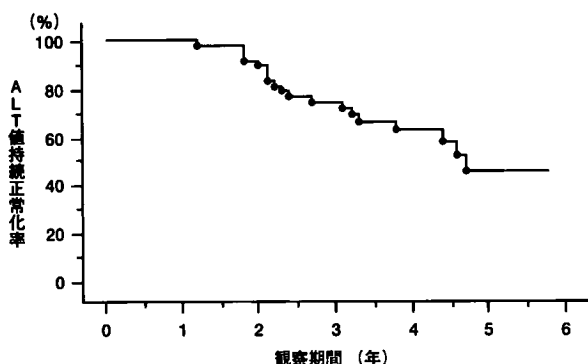


図1 B群におけるALT値再上昇のKaplan-Meier曲線

表2 各群内での臨床検査値の変化 (平均±標準偏差)

	A群	B群	C群	D群
総ビリルビン (mg/dl)				
治療直前	0.71±0.20	0.76±0.27	0.75±0.24	0.82±0.27*
最終観察	0.77±0.20	0.82±0.33	0.76±0.18	0.98±0.39*
総コレステロール (mg/dl)				
治療直前	169±32*	172±34*	167±24*	171±31
最終観察	192±30*	186±30*	176±31*	167±35
コリンエステラーゼ (IU/l)				
治療直前	130±32*	135±36*	126±31*	124±37*
最終観察	156±29*	159±39*	136±40*	111±41*
総タンパク (g/dl)				
治療直前	7.6±0.6*	7.4±0.5	7.4±0.5	7.4±0.5
最終観察	7.4±0.4*	7.5±0.5	7.4±0.6	7.4±0.5
アルブミン (g/dl)				
治療直前	4.2±0.3*	4.1±0.3	4.1±0.4	4.0±0.3*
最終観察	4.4±0.3*	4.2±0.3	4.0±0.4	3.8±0.4*
γグロブリン (g/dl)				
治療直前	1.5±0.4*	1.3±0.5	1.4±0.4*	1.4±0.3*
最終観察	1.1±0.2*	1.3±0.5	1.6±0.4*	1.7±0.4*
ZTT (KU)				
治療直前	13.8±0.4*	13.1±3.2	13.3±4.2*	13.5±3.3*
最終観察	7.3±2.9*	14.2±4.5	14.2±4.9*	16.0±4.3*
血小板 (万/μl)				
治療直前	17.8±6.0*	17.2±7.1	15.4±6.0*	15.0±6.0*
最終観察	19.0±5.0*	16.1±5.3	14.5±5.7*	11.4±4.5*
K-ICG				
治療直前	0.14±0.03*	0.14±0.03	0.14±0.04	0.13±0.03*
最終観察	0.16±0.03*	0.17±0.13	0.14±0.03	0.11±0.03*

* $P < 0.05$ (Wilcoxonの検定)

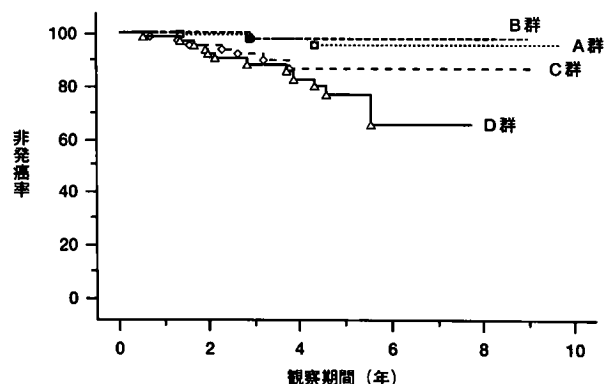


図2 インターフェロン治療後の4群のHCC発生に関するKaplan-Meier曲線

表3 発癌に関する因子

因子	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
インターフェロン効果		
C+D群	1	
A+B群	0.27 (0.08-0.98)	0.046
年齢		
55歳未満	1	
55歳以上	4.50 (0.99-20.37)	0.051
組織学的進行度		
F 1, 2	1	
F 3, 4	4.62 (0.99-21.48)	0.051
性		
男性	1	
女性	1.45 (0.50-4.24)	0.498
飲酒歴 (アルコール消費120g/日, 10年以上)		
なし	1	
あり	1.05 (0.21-5.41)	0.952

考 察

1986年に Hoofnagle らが IFN- α -2b が非A非B型肝炎に有効であることを報告¹⁾して以来 IFN 治療は多くの施設で施行されてきた。IFN 効果およびその効果に関連する因子についての報告は数多く見受けられる^{9)-13),19)-21),24)-28)}。IFN 治療の目的はC型肝炎の進行を抑制あるいは停止し、しいては発癌を抑制することである。IFN 治療が発癌抑制にも有効であることも多くの報告がなされている¹⁶⁾⁻²¹⁾。過去の報告は主にウイルス学的著効例についてなされているが、実際には患者の大半がウイルス学的著効例ではない。今回の研究の目的は、HCV-RNA が駆除できなかった症例の長期予後について調べることであり、特に生化学的著効群の予後が不完全著効あるいは無効群に比べ改善されるか否かを調査した。

Lau らは組織学的炎症および繊維化のスコアはウイルス学的著効例では改善されることを報告している^{10),11)}。今回の検討では肝炎の進行を、総ビリルビン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、総タンパク、アルブミン、 γ -グロブリン、ZTT、血小板、KICG 値を指標に用いて検討した。A群において IFN 治療は肝炎の進行を止め、上記データは改善した。B群においては、IFN 治療データは進行していなかった。D群においては、IFN 治療は肝炎の進行を抑制できず、データは悪化していた。笠原らは、持続著効群と著効後再燃群で発癌のリスクは差が無いが、無効群では持続著効群に比べ発癌のリスクが上昇している事を報告している²⁰⁾。池田らは IFN が ALT 持続正常値群 (CR+IR) において、無効群に比べ発癌率

が有意に減少している事を報告している¹⁹⁾。今回の検討でもD群においてB群に比べ累積発癌率が有意に高値であった。発癌に関するハザード比を見てもA、B群はC、D群より有意に低かった。

今回の解析結果は肝炎の進行および発癌はA群だけでなくB群においてもD群に比べ抑制される事を示した。しかし IFN 治療2年後の ALT 値はB群でA群に比べ有意に高くB群における ALT 値再上昇率は経過とともに上昇している。辻らは無症候性キャリアの中には組織学的所見において肝疾患の進行を認めるものがあることを報告している²⁹⁾。ALT 値持続正常化群においても肝炎の再燃に注意しなければならない。

発癌の機構はいまだ明らかではないが、発癌に関与する因子を認識することはとりもなおさず発癌抑制に繋がると考えられる。年齢、性、飲酒歴、HBs 抗原、喫煙、IFN 治療歴等が発癌に関与する因子として報告されており^{16),17),19),20),30)}、今回の多変量解析でも IFN 治療効果は発癌に関与する因子と考えられた。

近年、C型肝炎に対する様々な新しい治療法が報告されており⁴⁾⁻⁸⁾、治療成績のさらなる向上と発癌抑制が期待される。

今回の検討は平均観察期間が4.2 \pm 1.6 (mean \pm SD) 年であった。IFN 治療を受けたC型慢性肝炎患者の長期予後を検討するためにも、今後も経過を追跡する必要がある。

結 論

今回の検討では、C型肝炎において肝炎の進行および発癌の抑制において、ウイルスの除去が大変重要であるとともに、ウイルスの除去ができなかったとしても炎症壊死を抑制するだけでも非常に意味があることが明らかとなった。しかし ALT 持続正常化群は経過とともに再燃することも事実であり、経過を厳重に追跡する必要がある。

謝 辞

本稿の要旨は、第35回日本肝臓学会総会 (1999年6月、東京) において発表し、討論された。稿を終えるにあたり、本研究に御協力いただきました、岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科、辻孝夫教授、山本和秀講師、下村宏之講師、岩崎良章助手、池田房雄、藤岡真一、辻英之、伊藤守、諸先生方、および学会において御討論いただきました日本肝臓学会員の諸先生方に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Hoofnagle JH, MullenKD, Jones DB, Rustgi V, Bisceglie AD, Peters M, Waggoner JG, Park Y and Jones EA : Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha IFN: a preliminary report. *N Engl J Med* (1986) **315**, 1575—1578.
- 2) Iino S, Hino K, Kuroki T, Suzuki H and Yamamoto S : Treatment of Chronic Hepatitis C with High-Dose Interferon α -2 b A multicenter study. *Did Dis and Sci* (1993) **38**, 612—618.
- 3) Ferrell GC, Bacon BR, Goldin RD and the Clinical Advisory Group for the Hepatitis C Comparative Study : Lymphoblastoid Interferon Alfa-n1 Improves the Long-Term Response to a 6-Month Course of Treatment in Chronic Hepatitis C Compared With Recombinant Interferon Alfa-2 b: Results of an International Randomized Controlled Trial. *Hepatology* (1998) **27**, 1121-1127.
- 4) Tong M, Reddy KR, Lee WM, Pockros PJ, Hoefs JC, Keefe EB, Hollinger FB, Hathcote EJ, White H, Foust RT, Jensen DM, Krawitt EL, Fromm H, Black M, Blatt LM, Klein M, Lubina J and the Consensus Interferon Study Group : Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon : a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* (1997) **26**, 747—754.
- 5) Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O for the Swedish Study Group : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2 b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *The Lancet* (1998) **351**, 85—87.
- 6) 奥新浩晃, 森井和彦, 貴志志俊, 湯浅志郎 : C型慢性肝炎に対する IFN- β 1日2回投与および IFN α -2 b 併用療法の有効性. *肝臓* (1997) **38**, 11—18.
- 7) Ikeda F, Shimomura H, Miyake M, Fujioka SI, Itoh M, Takahashi A, Iwasaki Y, Sakaguchi K, Yamamoto K, Higashi T and Tsuji T : Early clearance of circulating hepatitis C virus enhanced by induction therapy with twice-a-day intravenous injection of IFN-beta. *J Interferon Cytokine Res* (2000) **20**, 831—836.
- 8) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M and Albrecht JK : Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2 b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* (2001) **358**, 958—965.
- 9) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, Oshita M, Hagiwara H, Katayama K, Kata M, Masuzawa M, Yoshihara H, Kishida Y, Shimizu Y, Inoue A, Fusamoto H and Kamada T : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C. A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* (1995) **21**, 291—297.
- 10) Lau DTY, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P and Hoofnagle JH : 10-Year Follow-up After Interferon- α Therapy for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* (1998) **28**, 1121—1127.
- 11) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H and Omata M : Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* (2000) **132**, 517—524.
- 12) Bonkovsky HL, Woolley JM and the Consensus Interferon Study Group : Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* (1999) **29**, 264—269.
- 13) Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W and Haussinger D : Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* (1998) **28**, 1687—1695.
- 14) Tushima H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H and Kawashima T : Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* (1993) **328**, 1797—1801.
- 15) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N and Kumada H : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* (1998) **28**, 930—938.
- 16) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani N, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K and Otani S : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* (1995) **346**, 1051—1055.
- 17) Mazzella G, Accogi E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A and Roda E : Alpha-interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* (1996) **24**, 141—147.
- 18) Lai CL, Lau JYN, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, Corbett TJ, Chow AWC and Lin HJ : Recombinant interferon- α in Inoperable Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* (1993) **17**, 389—394.
- 19) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N,

- Kumada H and Kawanishi M : Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis. *Hepatology* (1999) **29**, 1124—1130.
- 20) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, Urushihara A, Kiyosawa K, Okuda M, Hino K and Okita K : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* (1998) **27**, 1394—1402.
- 21) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G and Omata M : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* (1999) **131**, 174—181.
- 22) Nakagawa H, Shimomura H, Hasui T, Tsuji H and Tsuji T : Quantitative detection of negative strand RNA of hepatitis C virus in infected liver and serum. *Acta Med Okayama* (1993) **47**, 311—316.
- 23) Ichida F, Tsuji T, Omata M, Ichida T, Inoue K, Kamimura T, Yamada G, Hino K, Yokosuka O and Suzuki H : New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *International Hepatology Communications* (1996) **6**, 112—119.
- 24) Imai Y, Kawata S, Tamura S, Ito N, Seki K, Nishiuchi M, Shinji Y, Kiriya K, Himeno S, Minami Y, Kashihara T, Kawakami F, Maeda H, Yabuuchi I, Nishioka M, Shirai Y, Fukuda K, Kiso S, Ito T, Igura T, Doi Y and Matsuzawa Y : Recombinant interferon- α 2a for treatment of chronic hepatitis C: results of a multicenter randomized controlled dose study. *Liver* (1997) **17**, 88—92.
- 25) Yamada G, Takatani M, Kishi F, Takahashi M, Doi T, Tsuji T, Shin S, Tanno M, Urdea MS and Kolberg JA : Efficacy of interferon alpha therapy in chronic hepatitis C virus RNA levels. *Hepatology* (1995) **22**, 1351—1354.
- 26) Kanai K, Kato M and Okamoto H. HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. *Lancet* (1992) **339**, 1543.
- 27) Yoshioka K, Higashi Y, Yamada M, Aiyama T, Takayanagi M, Tanaka K, Okumura A, Iwata K and Kakumu S : Predictive factors in the response to interferon in chronic hepatitis C. *Liver* (1995) **15**, 57—62.
- 28) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, Arase Y, Koida I, Saitoh S, Hashimoto M, Iwasaki S, Kobayashi M and Kumada H : Factors Predictive of Response to Interferon- α Therapy in Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* (1994) **19**, 1088—1094.
- 29) Tsuji H, Shimomura H, Wato M, Kondo J and Tsuji T : Virological and Serological Characterization of Asymptomatic Blood Donors Positive for Anti-Hepatitis C Virus Antibody. *Acta Med Okayama* (1993) **49**, 137—44.
- 30) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H and Kawanishi M : A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* (1993) **18**, 47—53.

**Long-term prognosis of the chronic hepatitis C patients treated with interferon:
Comparison among virological responders, biochemical responders and non-responders**

Masanobu MIYAKE

**Department of Medicine and Medical Science,
Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry
(Director : Prof. T. Tsuji)**

To evaluate the prognosis of the sustained biochemical responder after interferon (IFN) therapy, we retrospectively studied 252 chronic hepatitis C patients who were treated with IFN.

Patients were divided into four groups: group A, sustained virological responders (n=84); group B, sustained biochemical but not virological responders (n=43); group C, incomplete responders (n=64); group D, non responders (n=61). The levels of several liver function tests were evaluated at the end of the observation period (4.2 ± 1.6 years, mean \pm SD) compared with those at just before IFN therapy.

The levels of cholinesterase, albumin, γ -globulin, zinc sulfate turbidity test, platelet count and clearance rate of indocyanine green test improved in group A ($p < 0.05$), became worse in group D ($p < 0.05$) and did not change in group B. The incidence of hepatocellular carcinoma was significantly higher in group D than in group B ($P < 0.01$; Kaplan-Meier method, log-rank test). The hazard ratio for hepatocarcinogenesis of the patients in group A and B was significantly lower than that in group C and D (hazard ratio: 0.27, range of 0.08-0.98; $p = 0.046$) adjusted for age, gender, stage and total alcohol consumption.

These results suggest that the progress of liver disease and liver carcinogenesis was more suppressed in sustained biochemical responders than in non responders.