

3. 現在の肝がん検診の問題点とこれからの検診計画

【参考資料】

- 1) 田中純子, 吉澤浩司: 肝がん—肝がん検診. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書, 久道 茂 (編), 厚生労働省「肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」班, 財団法人日本公衆衛生協会, 東京, p325-362, 2001
- 2) 厚生労働省「肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」班: C 型肝炎検診の確立に向けた検討: 中間報告書, 2001
- 3) 厚生労働省「肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」班: B 型肝炎ウイルス検査を受ける方のために, 2002
- 4) 厚生労働省「肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」班: C 型肝炎ウイルス検査を受ける方のために, 改訂第 2 版, 2003
- 5) ウイルス肝炎研究財団(編): HBV と B 型肝炎の知識, 改訂 4 版, 2003
- 6) ウイルス肝炎研究財団(編): HCV と C 型肝炎の知識, 改訂 3 版, 2003

□IV. 治療の動向

3. 肝発癌予防

虎の門病院消化器科医長 池田健次

key words hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus, interferon, hepatitis B virus, retinoid

動 向

肝細胞癌（肝癌）が他の臓器の癌腫と大きく異なる点は、肝癌が慢性肝疾患を基礎疾患として発生することが多く、発生母地が明らかな点である。わが国では肝癌の80%以上がB型またはC型肝炎ウイルスに由来する肝硬変から発生している。このことは、ウイルス性慢性肝疾患や種々の原因による肝硬変が肝癌発生高危険群としての大規模な cohort を形成していることを意味し、肝癌早期発見を目指した腫瘍マーカー・画像診断による肝癌スクリーニングが効率的に施行されうることを意味している。癌発生のハイリスクグループが十分に設定でき、有効な肝癌拾い上げが可能なために、他臓器癌と比べて肝癌は小型の状態で腫瘍を発見できる有利な点がある一方、肝癌が再発しやすい（新規に発癌しやすい）という背景を有している特徴的な癌腫である。

このことは、大きなコホートに対して発癌予防治療を行う重要な根拠となり、すでに発生してしまった肝癌に対して行う肝切除・経皮的局所治療と並んで、発癌予防・再発予防はきわめて大切な肝癌診療の根幹となりつつある。これまでに肝細胞癌発癌予防として、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）、レチノイド、セレニウム、ビタミンD誘導体などが用いられており、ここでは最近1

～2年間に出版された肝発癌予防の論文についてレビューする。

A. インターフェロンによる肝発癌予防

インターフェロンによる肝細胞癌発癌予防・再発予防に関する論文は、1990年代よりパイロット研究・レトロスペクティブ研究・非無作為化試験を中心にわが国から発信され始めた。

B型肝硬変に対する発癌予防としてのインターフェロン治療は、古くはOonら¹⁾、Ikedaら²⁾のレトロスペクティブ研究、Linら³⁾の無作為化比較試験により発癌抑制効果が示されているが、欧米の研究^{4,5)}では必ずしもインターフェロンによる発癌抑制効果は確認されていない。

Ikedaら⁶⁾は、B型肝炎ウイルス量と肝発癌について nested-case control study の手法を用いて検討し、肝硬変であればHBV DNAが $10^{3.7}$ コピー/ml未満の低濃度で持続している状態からの発癌はほとんどないことを示し、HBVウイルス量とB型発癌と強い関連を示した。このデータを受けてさらにIkedaら⁷⁾は、長期にインターフェロン投与を行ったB型肝硬変からの発癌で、HBV DNAを良好に低下させることのできた症例で有効な発癌抑制が可能となることを示し、その早期

予測性についても述べている。一方Oonら⁸⁾は、先に発表したB型肝炎切除後のインターフェロンの再発抑制効果を、14年にわたる長期経過観察で示している。肝硬変合併肝細胞癌の切除後化学療法を行った症例の検討で、天然型 α インターフェロン1日300万単位10日間の投与を3カ月ごとに繰り返すという方法である。この治療方法で予定完遂した症例では再発例はなく、この間の化学療法単独群では全例再発した。治療期間中にインターフェロンを減量した3症例、中止した2症例、もしくは30MUを6カ月ごとに投与していた2症例では肝癌再発がみられたとしている。欧米系の研究は症例数が比較的少なく、統計的な有意差を証明するには至っていないが、アジア系の成績では、B型肝炎に対するインターフェロンの発癌抑制効果を示す傾向がある。

C型慢性肝炎・肝硬変に対するインターフェロンの発癌抑制効果は、すでに1990年代から発表がなされている。慢性肝炎に対してインターフェロン治療を行った症例のうち、ウイルス排除に成功した例（ウイルス学的著効: sustained virological response^{9,10)} およびトランスアミナーゼの正常化が得られた例（生化学的著効: biochemical response¹⁰⁻¹²⁾ で、有意に発癌率が低下することに関してはわが国からの報告がなされてきた。また、肝硬変に対する発癌抑制効果についても、Nishiguchiら¹³⁾の無作為化比較試験によりインターフェロンが有意に発癌抑制的であることが示されている。

最近の論文では、Suzukiら¹⁴⁾が、755例のインターフェロン施行C型慢性肝炎の治療例について発癌との関連を検討している。ウイルス学的著効、生化学的著効ともに肝細胞癌発癌率が低い結果は、これまでと同様であるが、生化学的著効達成のための唯一の独立因子はインターフェロン終了時のALT値であったと、インターフェロン治療終了時のALTは発癌率予測因子になった。

さらに生化学的著効になりやすい因子は、若年、肝炎活動性が低い、肝線維化が少ない、血小板数が多い、IFN投与期間が長いなどとしている。この論文では発癌抑制の観点から種々の要因を検討しているが、非治療群の対照をおいていないため、全体としてのインターフェロンのインパクトについては不明である。Testinoら¹⁵⁾は、122例の代償期肝硬変を対象に、平均観察期間96カ月のレトロスペクティブな観察を行い、肝細胞癌発生に対するインターフェロンの効果をみている。このうち59例がインターフェロン施行（3MU週3回、12カ月）、うち8例が副作用中止、71例はIFN施行しないというものであるが、インターフェロン投与は肝機能悪化・死亡・肝移植の観点からは有利だが、明らかな発癌抑制効果を示さなかった。本研究ではウイルス排除例からも11例中3例発癌しているなどがその理由としているが、肝硬変に進行してすでに発癌過程が進んだ対象であることに加え、少数例の検討であることがそのような結論に至った原因と考えられる。

Nakajiら¹⁶⁾は、 α インターフェロンの肝癌発癌抑制メカニズムを検討した。Diethyl nitrosamine (DEN) で initiation を起こし、2-acetylaminofluorene (2-AAF) と肝切除で promotion を起こすもので、肝細胞癌は前癌病巣から炎症・線維化を伴わずに発癌する動物モデルである。化学発癌 initiation の時点からインターフェロンを同時に開始し、腫瘍関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子を免疫組織学のおよびPCRで、preneoplastic foci について検討したところ、 α インターフェロン治療はpreneoplastic foci の数と平均の大きさ (volume) を小さくし、PCNAインデックス、G1 cyclins の表出を低下させた。インターフェロン投与はpreneoplastic cell の細胞増殖を抑制することを介して40週での腫瘍進展を抑制し、長期のインターフェロン投与は腫瘍個

数・腫瘍 volume の両者を短期投与群よりも抑制する結果を得た。p21 の表出はインターフェロン投与群で高かったが、p53 表出は変わらなかったことなどより、そのメカニズムは p21 誘導に一部依存しているが、p53 とは独立していると推定している。インターフェロンの発癌抑制はこれまで、抗ウイルス・抗炎症作用で説明されていたが、本研究のような抗癌作用のメカニズムについても今後の検討が待たれる。

B. ビタミンによる肝発癌予防

ビタミンによる肝癌発癌抑制・再発抑制についての論文は、これまで非環式レチノイドの論文を主として、基礎的・臨床的な成果が発表され、すでに無作為比較試験の長期成績も出されている。わが国でこの研究をリードしている Okuno ら¹⁷⁾、Kojima ら¹⁸⁾ は、ビタミン A の効果、基礎実験による作用メカニズムなどについて、最近のレビュー論文で詳細を記している。

同様な脂溶性ビタミンの中で、Meydani ら¹⁹⁾ は動物実験で認められる肝発癌抑制効果が抗酸化作用・免疫強化作用によると記載したが、Kakizaki ら²⁰⁾ はビタミン E が肝細胞癌発癌を抑制することを同様に動物実験で示している。Takagi ら²¹⁾ は、83 例の C 型肝炎感染既往例・肝硬変例を 2 群に分け、44 例は alpha-tocopherol 群、39 例は経過観察群として発癌率の比較を行った。5 年間にわたり、alpha-tocopherol、アルブミン、ALT、コレステロール、血小板数を経時的に測定したところ、累積肝癌非出現率は alpha-tocopherol 群で高い傾向であったが、統計学的有意差は得られなかった ($p = 0.07$)。インターフェロンや非環式レチノイドのデータ同様、肝硬変症例ではかなりの部分がすでに発癌過程の進行している例が含まれている可能性が考えられる。

C. その他の薬剤による肝発癌抑制

Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors は、悪性腫瘍ではアポトーシスの作用・抗血管新生作用があり、周囲組織に浸潤することを抑制する。COX-2 はアラキドン酸代謝のキーエンザイムで、多くの悪性腫瘍で高発現しており、これら特性は COX-依存性、COX-非依存性シグナル伝達を介している。ヒト肝細胞癌発癌における COX-2 の関与はまだ不詳であるが、種々の腫瘍悪性化作用を示す²²⁾。

肝炎ウイルスに対する持続的な免疫反応は肝細胞癌発癌のよく知られた危険因子である。しかし免疫応答の肝発癌促進については、その分子生物学的なメカニズムがわかっていない。Nakamoto ら²³⁾ は、慢性肝炎から肝発癌を起こす特徴的な動物モデルを用いて、抗 FasL を用いて、Fas リガンド活性の中和を図ると肝細胞アポトーシス、増殖、肝の炎症、最終的には肝発癌過程までが抑制されることを見出した。この結果からは、Fas リガンドは直接の肝細胞傷害慢性肝炎に関係するのみならず、慢性肝炎における炎症と肝発癌過程にもかかわっていることが判明した。これにより慢性炎症をなんらかの治療で抑えると肝発癌を抑制することができることを示した。

Manigold ら²⁴⁾ はこの論文に対する批評として、CTL によって誘導されたアポトーシスを抑制することによる発癌抑制について初めて論文化されたことを評価している。しかし、実際にこの実験モデルの内容を、慢性感染を起こしている患者についての肝癌抑制に当てはめるのは難しいと評している。具体的には、短期間の抗 FasL 治療がどの程度効くのかどうか疑問であること、しかし長期使用は Fas/FasL 相互作用が免疫監視に影響するであろうこと、活性化 FasL 表出リンパ球の超早期の細胞死をもたらすこと、ウイルス側のメカニズム (escape mutation, 免疫システムの

積極的な down regulation など) が起きうること、HBx の意義が発癌には大きいことなどが問題であろう、と述べている。

Qian ら²⁵⁾ は、食事性・薬草性の Ganfujian 顆粒が diethylnitrosamine (DEN)-誘発性のラット肝癌を抑制する効果があるかどうかをオス SD ラットで検討したところ、Ganfujian 顆粒は肝癌発癌率を低下させ生存率も高めた。Ganfujian 顆粒は肝癌発癌の全過程における cyclin-dependent kinase (CDK4) の高発現を抑制し、16 週での cyclin D 発現抑制、各発癌段階の PCNA 陽性細胞数を抑制したことより、本剤が直接間接的に細胞周期に影響するとともに肝細胞の無制限増殖を抑制することによる肝癌抑制をきたすのではないかとしている。

これまでもアフラトキシンによる肝発癌のリスクについては知られていたが、最近ではアフラトキシン曝露による生物学的マーカーの確認、遺伝子学的な影響についていくつかの新知見が現れている。これらの biomarker については、現在食餌内アフラトキシン曝露の毒性を薬理的介入により変化させることができるかなどの作用について検索されている。Sudakin ら²⁶⁾ はアフラトキシンによる肝発癌性抑制に関するレビューを行い、Oltipraz によりアフラトキシン B1 の遺伝子毒性を変化させることができるという臨床試験が preliminary にでていること、クロロフィリンによるさらに新しい臨床試験で食餌内のアフラトキシン曝露を防ぐなどの効果を紹介している。

D. 肝発癌抑制をレビューした論文

この2年間には、1990年代以後インターフェロンを主として発表された肝発癌抑制の論文について、多くのレビュー論文が出版された^{27,41)}。C型肝炎・肝硬変に対するインターフェロン治療に関するものをほとんどの論文は含んでいるが、切

除後再発予防を含んでいるもの^{28,36)}、最近ではB型肝炎に対するラミブジンの効果について論じたもの²⁹⁾も発表されている。

文献

- 1) Oon CL. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellferon in the prophylaxis of high-risk precancerous conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31(suppl): S137-42.
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998; 82: 827-35.
- 3) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
- 4) Fattovich G, Giustina G, Realdi G, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *European Concerted Action on Viral Hepatitis. Hepatology* 1997; 26: 1338-42.
- 5) Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141-7.
- 6) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirology* 2003; 46: 96-104.
- 7) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Significance of hepatitis B-virus DNA clearance and its early prediction in hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy—A long-term follow-up of a pilot study—. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 (in press).
- 8) Oon CJ, Chen WN. Lymphoblastoid alpha-interferon in the prevention of hepatocellular carcinoma (HCC) in high-risk HBsAg-positive resected cirrhotic HCC cases: a 14-year follow-up. *Cancer Invest* 2003; 21: 394-9.
- 9) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Osaka Liver Disease Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after

- interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-402.
- 10) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-30.
 - 11) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. The Osaka Liver Disease Study Group. Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C showing biochemical remission, without hepatitis C virus eradication, as a result of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2000; 7: 343-51.
 - 12) Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, et al. Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000; 20: 290-5.
 - 13) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
 - 14) Suzuki K, Ohkoshi S, Yano M, et al. Sustained biochemical remission after interferon treatment may closely be related to the end of treatment biochemical response and associated with a lower incidence of hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; 23: 143-7.
 - 15) Testino G, Ansaldi F, Andorno E, et al. Interferon therapy does not prevent hepatocellular carcinoma in HCV compensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1636-8.
 - 16) Nakaji M, Yano Y, Ninomiya T, et al. IFN-alpha prevents the growth of pre-neoplastic lesions and inhibits the development of hepatocellular carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 2004; 25: 389-97.
 - 17) Okuno M, Kojima S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Retinoids in cancer chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 285-98.
 - 18) Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* 2004; 24: 797-805.
 - 19) Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345: 170-5.
 - 20) Kakizaki S, Takagi H, Fukusato T, et al. Effect of alpha-tocopherol on hepatocarcinogenesis in transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Int J Vit Nutr Res* 2001; 71: 261-7.
 - 21) Takagi H, Kakizaki S, Sohara N, et al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 411-5.
 - 22) Koga H. Hepatocellular carcinoma: is there a potential for chemoprevention using cyclooxygenase-2 inhibitors? *Cancer* 2003; 98: 661-7.
 - 23) Nakamoto Y, Kaneko S, Fan H, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. *J Exp Med* 2002; 196: 1105-11.
 - 24) Manigold T, Rehmann B. Chronic hepatitis B and hepatocarcinogenesis: does prevention of "collateral damage" bring the cure? *Hepatology* 2003; 37: 707-10.
 - 25) Qian Y, Ling CQ. Preventive effect of Ganfujian granule on experimental hepatocarcinoma in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 755-7.
 - 26) Sudakin DL. Dietary aflatoxin exposure and chemoprevention of cancer: a clinical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 195-204.
 - 27) Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Strategies for chemoprevention of liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002; Suppl 2: S58-64.
 - 28) Mallat DB, El-Serag HB. Interferon for postresection recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3200-2.
 - 29) Franco J, Saeian K. Role of antiviral therapy in the prevention of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(9 Pt 2): S191-6.
 - 30) Blum HE. Molecular therapy and prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 11-22.
 - 31) Kakizoe T. Chemoprevention of cancer—focusing on clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 421-42.
 - 32) Hilleman MR. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus. *Vaccine* 2003; 21: 4626-49.
 - 33) Rasi G, Pierimarchi P, Sinibaldi Vallebona P, et al. Combination therapy in the treatment of chronic

viral hepatitis and prevention of hepatocellular carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1169-76.

34) Tabor E. Interferon for preventing and treating hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B and C viruses. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 297-305.

35) Omata M, Yoshida H. Resolution of liver cirrhosis and prevention of hepatocellular carcinoma by interferon therapy against chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003; 237 (Suppl): 47-51.

36) Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma—a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 635-40.

37) O'Brien TR, Kirk G, Zhang M. Hepatocellular carcinoma: paradigm of preventive oncology. *Exp Med* 2003; 19: 140-11.

38) Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53(3): 425-30.

39) Omata M, Yoshida H. Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(2 Suppl 1): S111-4.

40) Fecht WJ Jr, Befeler AS. Hepatocellular carcinoma: updates in primary prevention. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(1): 37-43.

41) Hino K, Okita K. Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 19-22.

42) ...

43) ...

44) ...

45) ...

46) ...

47) ...

48) ...

49) ...

50) ...

51) ...

52) ...

53) ...

54) ...

55) ...

56) ...

57) ...

58) ...

59) ...

60) ...

61) ...

62) ...

63) ...

64) ...

65) ...

66) ...

67) ...

68) ...

69) ...

70) ...

71) ...

72) ...

73) ...

74) ...

75) ...

76) ...

77) ...

78) ...

79) ...

80) ...

81) ...

82) ...

83) ...

84) ...

85) ...

86) ...

87) ...

88) ...

89) ...

90) ...

91) ...

92) ...

93) ...

94) ...

95) ...

96) ...

97) ...

98) ...

99) ...

100) ...

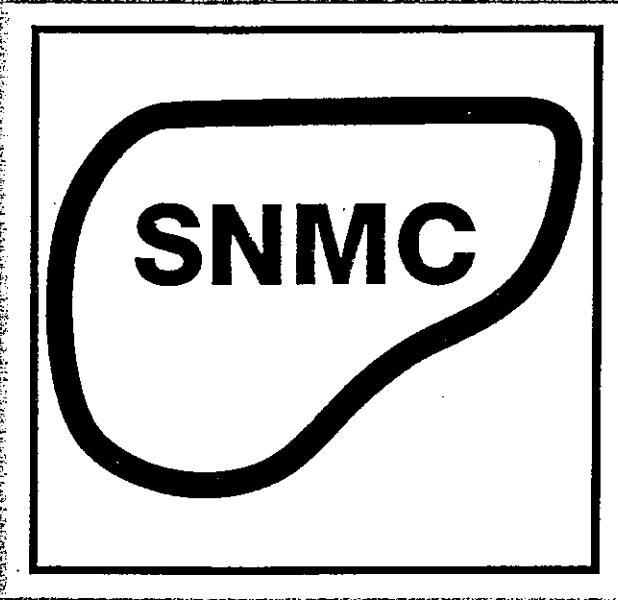
FALK WORKSHOP

FALK WORKSHOP

**Prevention of
Progression in
Chronic Liver
Disease**

**An Update on SNMC
(Stronger Neo-Minophagen C)**

In honour of Hans Popper's 100th birthday



Edited by N. Hayashi
and M.P. Manns

Edited by
N. Hayashi, Osaka University, School of Medicine, Japan
M.P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover, Germany



**Prevention of Progression in Chronic
Liver Disease
An Update on SNMC (Stronger
Neo-Minophagen C)**

FALK WORKSHOP

Prevention of Progression in Chronic Liver Disease

**An Update on SNMC
(Stronger Neo-Minophagen C)**

In honour of Hans Popper's 100th birthday

Edited by

N. Hayashi

*Osaka University School of Medicine
Division of Gastroenterology and
Hepatology
Suita-shi Osaka
Japan*

M.P. Manns

*Gastroenterologie/Hepatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Hannover
Germany*

*Proceedings of the Falk Workshop (Part IV of the XII Falk Liver Week) held in
Freiburg, Germany, October 22, 2003*



KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS
DORDRECHT / BOSTON / LONDON

ISBN 0-7923-8796-1

Published by Kluwer Academic Publishers BV,
PO Box 17, 3300 AA Dordrecht, The Netherlands

Sold and distributed in North, Central and South America
by Kluwer Academic Publishers, PO Box 358,
Accord Station, Hingham, MA 02018-0358, USA

In all other countries, sold and distributed
by Kluwer Academic Publishers, Distribution Center,
PO Box 322, 3300 AH Dordrecht, The Netherlands

Printed on acid-free paper

All Rights Reserved

© 2004 Kluwer Academic Publishers and Falk Foundation e.V.

No part of the material protected by this copyright notice may be reproduced or utilized in any form or by any means, electronic, mechanical, including photocopying, recording or by any information storage and retrieval system, without written permission from the copyright owners.

Printed and bound in Great Britain by MPG Books Limited, Bodmin, Cornwall.

KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS
DORDRECHT, THE NETHERLANDS

Contents

	List of principal contributors	vii
	Introduction <i>H Suzuki</i>	1
1	Mechanisms of fibrogenesis <i>B Stefanovic, J Lindquist, RA Rippe, B Schnabl, R Schwabe, R Bataller, DA Brenner</i>	6
2	Non-invasive markers of liver injury <i>V Ratziu, T Poynard</i>	18
3	Complications of cirrhosis: the relevance of hepatocellular carcinoma <i>M Colombo, M Iavarone</i>	26
4	Controlling necroinflammation of liver with SNMC (Stronger Neo-Minophagen C) therapy on interferon non-responders <i>S Iino</i>	40
5	Predictive parameters of non-response to standard hepatitis C treatment <i>H Wedemeyer</i>	51
6	Concepts for the treatment of non-responders in hepatitis C <i>S Zeuzem</i>	67
7	Glycyrrhizin: the molecule and present knowledge of action in various liver diseases <i>K Shiraki, H Sato, M Kurokawa, Y Yoshida</i>	76

CONTENTS

8 Dendritic cells in immune responses against hepatitis C virus
N Hayashi, T Kanto, T Takehara 90

9 SNMC in the prevention of cirrhosis and hepatocellular carcinoma: Japanese experience
K Ikeda, H Kumada 98

10 SNMC in interferon non-responders with chronic hepatitis C: European experience in controlled trials
S Schalm, TGJ van Rossum, H Orlent, BE Hansen 110

Index 115

List of principal contributors

DA Brenner

Colombia University
College of Physicians and
Surgeons
630 W. 168th St, PH 8E-105I
New York, NY 10032
USA

M Colombo

Division of Hepatology
IRCCS Maggiore Hospital
Via Pace 9
I-20122 Milano
Italy

N Hayashi

Osaka University Graduate School
of Medicine
Department of Molecular
Therapeutics
2-2, Yamadaoka
Suita-shi
Osaka 565-0871
Japan

K Ikeda

Toranomon Hospital
Dept of Gastroenterology
2-2-2, Toranomon
Minato-ku
Tokyo 105-8470
Japan

S Iino

St Marianna University School of
Medicine
2-16-1, Sugao Miyamae-ku.
Kawasaki-shi
Kanagawa 216-8511
Japan

MP Manns

Gastroenterologie/Hepatology
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover
Germany

V Ratziu

Hôpital Pitié Salpêtrière
Service d'Hépatologie et de
Gastroentérologie
47-83 Boulevard de l'Hôpital
F-75013 Paris
France

S Schalm

Department of
Hepatogastroenterology
Room Ca326, Erasmus Medical
Center
Dr. Molewaterplein 40
NL-3015 GD Rotterdam
The Netherlands

K Shiraki

Toyama Medical and
Pharmaceutical University
Dept of Virology, Terumi Takahara
Dept of Third Internal Medicine
2630, Sugitani
Toyama 930-0194
Japan

H Suzuki

University of Yamanashi School of
Medicine
1110, Shimokawato
Tamaho-cho Nakakoma-gun
Yamanashi 409-3898
Japan

CONTRIBUTORS

H Wedemeyer
Gastroenterologie/Hepatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover
Germany

S Zeuzem
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum des
Saarlandes
Kirrberger Str., Gebäude 41
D-66421 Homburg
Germany

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

9

SNMC in the prevention of cirrhosis and hepatocellular carcinoma – Japanese experience

K. IKEDA and H. KUMADA

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers and leading causes of death in the world. Until recently, hepatitis C virus (HCV) has been reported to be a primary causative agent of HCC, aside from hepatitis B virus¹⁻⁵. The annual incidence of HCC in HCV-RNA-positive patients with cirrhosis ranges from 5% to 7%⁵⁻⁷. The rate of carcinogenesis is higher in those patients with cirrhosis caused by HCV infection than in those with hepatitis B virus-related cirrhosis⁵.

Interferon (IFN) is reported to be effective in reducing the rate of hepatocellular carcinogenesis through suppression of the necroinflammatory process of the disease and elevated serum alanine aminotransferase (ALT) values and/or through elimination of HCV in high-risk patients with chronic hepatitis C with or without cirrhosis. Although IFN has been proved to be valuable for reduction of the risk of carcinogenesis, it is not effective in every patient with HCV-related liver disease. Oka et al.⁸ reported that in a randomized controlled trial a type of medicinal herb, *Sho-saiko-to*, significantly decreased the rate of hepatic carcinogenesis in patients with HBsAg-negative cirrhosis. Tarao et al.⁹ showed that, in patients with HCV-related cirrhosis, HCC appearance rate was significantly higher in those with a high ALT value of 80 IU or more than in those with a lower ALT value of less than 80 IU, and suggested that treatment of cirrhosis and prevention of HCC should be directed to a suppression of the necroinflammation of HCV-related hepatitis.

In Japan a glycyrrhizin-containing preparation, Stronger Neo-Minophagen CTM (SNMC), is widely used for the treatment of chronic hepatitis. It is available in an injectable form for intravenous administration, containing 0.2% glycyrrhizin, 0.1% L-cysteine and 0.2% glycine in physiologic solution. It is made by dissolving glycyrrhizin (200 mg), L-cysteine (100 mg) and glycine (2 g) in 100 ml of physiologic saline. Glycyrrhizin is an aqueous extract of licorice root (*Glycyrrhizae radix*), which has anti-allergic, anti-inflammatory and

detoxicating effects. As has been reported, the anti-inflammatory action of SNMC is considered to be working to protect the liver cell membrane, which may explain its ability to lower serum aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis. Since SNMC thus exerts a favourable effect on ALT and histology in patients with chronic viral hepatitis¹⁰⁻¹⁶, we investigated how this product works on hepatocellular carcinogenesis in those patients.

STUDY I: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN 1249 PATIENTS IN A SINGLE HOSPITAL

Background and purposes

In order to elucidate whether SNMC suppresses the carcinogenesis rate in patients with IFN-resistant chronic hepatitis C, we retrospectively assessed a cohort of 1249 patients without sustained virological response after IFN therapy.

Patients and methods

A total of 1249 consecutive Japanese patients with chronic hepatitis C with or without cirrhosis, in whom eradication of HCV-RNA was not attained under previous IFN therapy, were examined. The cohort consisted of 778 men and 471 women aged 18-81 years, with a median age of 53; diagnosis of cirrhosis was made by peritoneoscopy or liver biopsy or both between 1987 and 2002 at Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

Of the 1249 patients with IFN-resistant chronic liver disease, 453 patients underwent SNMC injection therapy and the remaining 796 patients did not receive SNMC therapy until the end of observation. The purpose of the introduction of SNMC therapy was to suppress high ALT values and to prevent disease progression in these high-risk patients. F1 stage hepatitis was significantly more often found in the untreated group than in the SNMC group ($p < 0.001$, chi-square test). The median AST and ALT values at the beginning of observation were significantly higher in the SNMC-treated group than in the untreated group ($p < 0.001$).

When SNMC was found effective in terms of suppression of aminotransferases, treatment was usually continued as long as possible. The 453 patients received a median daily dose of 100 ml of SNMC by intravenous injection three times a week during a median period of 4.3 years (range 0.1-14.5 years). Two (0.44%) of these 453 patients withdrew from therapy because of side-effects: one from hypertension and one from itching skin rash.

The number of cases which were excluded from the follow-up were 121 (9.7%): 28 patients (6.2%) in the SNMC group and 93 (11.7%) in the untreated group. Since the eventual outcome regarding appearance of HCC had not been identified in these patients, they were considered as constituting censored data in the following statistics. Death unrelated to HCC was also classified as a cause for withdrawal and the patient was regarded as a censored case. The median observation period of the total number of patients was 5.7 years with a range of 0.1-16.1 years.

PREVENTION OF PROGRESSION IN CHRONIC LIVER DISEASE

HCC appearance rates were calculated from the period between the judgement of no response to IFN therapy and appearance of HCC, using Kaplan-Meier technique¹⁷. The differences in carcinogenesis curves were tested using the log-rank test.

Results

Crude hepatocellular carcinogenesis rates

During the observation period of 5.7 years, HCC appeared in 112 patients (9.0%): 70 (15.4%) in the SNMC treated group and 42 (5.3%) in the untreated group. Crude carcinogenesis rates were calculated from a period between the judgement of no response to IFN therapy and appearance of HCC. Hepatocellular carcinogenesis rates in the SNMC group and the untreated group were 5.1% and 3.0% at the end of the 3rd year, 11.6% and 5.0% at the end of the 5th year, 15.0% and 6.8% at the end of the 7th year, and 19.9% and 10.6% at the 10th year, respectively (Figure 1). The carcinogenesis rate in the SNMC-treated group was significantly higher than that in the untreated group (log-rank test, $p = 0.0001$).

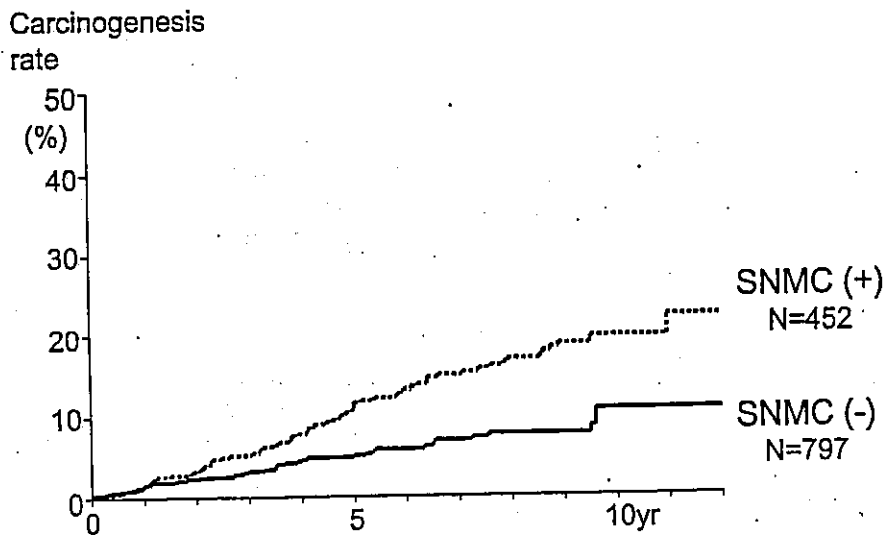


Figure 1 Study I: Crude hepatocellular carcinogenesis rates in patients with and without SNMC therapy. The carcinogenesis rate of the SNMC-treated group was significantly higher than that of the untreated group

Aminotransferase in patients with and without SNMC therapy

SNMC therapy was performed primarily in those patients with a high ALT value and high hepatitis activity. All patients with and without SNMC therapy were classified into six subgroups according to average ALT values during the

PREVENTION OF HCC WITH SNMC

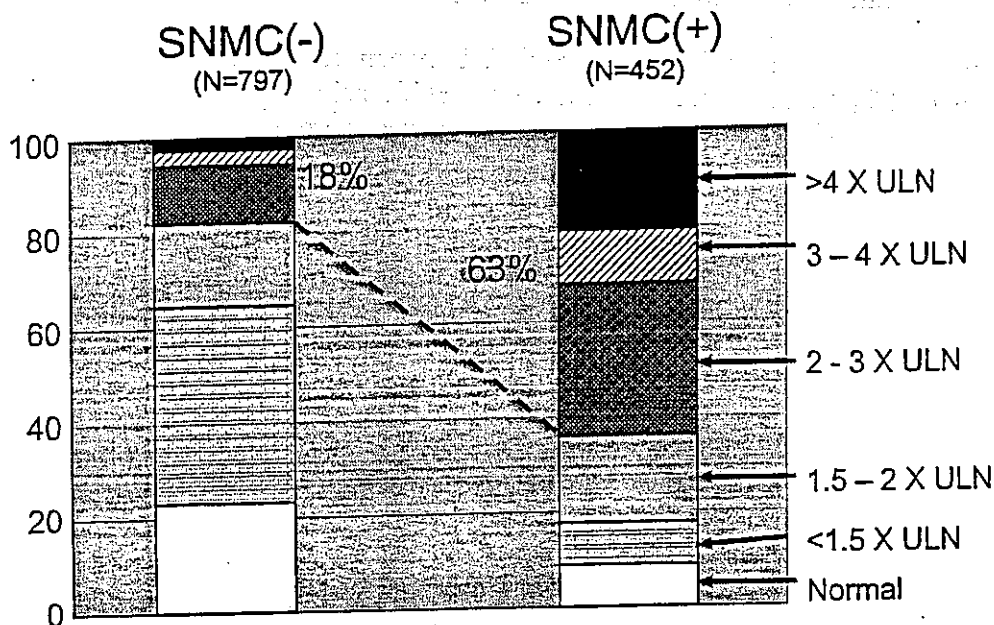


Figure 2 Study I: Average alanine aminotransferase values (ALT) during the first year after judgement of interferon ineffectiveness. The rate of a high ALT value of twice or more the upper limit of normal in the SNMC therapy group was significantly higher than that of the untreated group

first year following the respective IFN therapy: (1) with ALT value in normal range, (2) less than 1.5 times the upper limit of normal (ULN), (3) 1.5-2 times ULN, (4) 2-3 times ULN, (5) 3-4 times ULN and (6) more than 4 times ULN.

In this retrospective study the average ALT values were significantly different between the treated and untreated groups (Figure 2): (1) normal average ALT was found in 38 patients with SNMC therapy and in 188 patients without it, (2) an ALT value of less than 1.5 times ULN was found in 42 and 331, (3) 1.5-2 times ULN in 84 and 138, (4) 2-3 times ULN in 143 and 92, (5) 3-4 times in 53 and 29, and (6) more than 4 times ULN in 93 of the SNMC group and 18 of the untreated group, respectively. The rate of a high ALT value of twice ULN or more in the SNMC-treated group (64.2%, 289/453) was significantly higher than that in the untreated group (16.2%, 129/796).

Effect of SNMC therapy in patients with a high aminotransferase value

Among the 278 patients with SNMC therapy for a high average ALT value of twice or more ULN, 216 began SNMC injection therapy within 2 years after the judgement of no response to IFN therapy, and the remaining 62 began therapy after 2 years. Considering the median observation period of 5.7 years, the latter patients were not regarded as sufficiently treated during the complete observation period. Certain patients in the SNMC treatment group received the therapy for a short period of time within the observation period, following the judgement of no response to IFN therapy.

PREVENTION OF PROGRESSION IN CHRONIC LIVER DISEASE

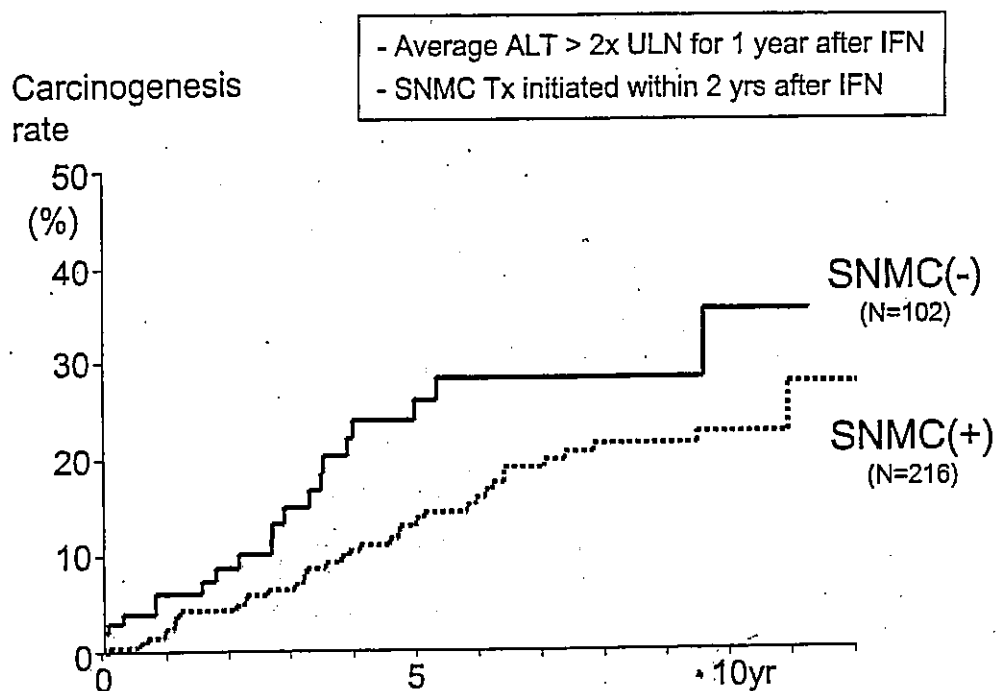


Figure 3 Study I: Carcinogenesis rates in patients with active chronic hepatitis showing a high average ALT value of twice or more the upper limit of normal. The carcinogenesis rate in patients with a sufficient period of SNMC treatment was significantly lower than that of untreated patients.

Excluding those patients as having received 'insufficient treatment', we eventually compared the carcinogenesis rates between the untreated patients ($n = 102$) and the SNMC-treated patients who began SNMC therapy within 2 years after the judgement of no response to IFN therapy ($n = 216$). Cumulative carcinogenesis rates in the treated and untreated groups were 13.7% and 26.0% at the end of the 5th year, and 27.8% and 35.5% at the end of 10th year, respectively (Figure 3). The carcinogenesis rates were significantly lower in those patients with SNMC therapy (log-rank test, $p = 0.038$).

STUDY II: META-ANALYSIS OF INDIVIDUAL PATIENT DATA FROM 12 INSTITUTIONS

Background and purposes

In the patients with a history of ineffective interferon therapy for chronic hepatitis type C, an analysis was made on the effect of SNMC in prevention of carcinogenesis. Patient data were collected from 12 independent Japanese hospitals for the purpose of generalization of the results.