

●肝疾患治療薬

一般名	商品名	代謝	排泄	半減期 腎不全時	正常腎機能投与量
インターフェロン α	スミフェロン イントロンA	腎		正常時に 比べて2 ~10倍	1回600万単位・3~7回/週
ペグ化 インターフェロン α -2b	ペグイントロン				15 μ g/kg (体重)/週
ペグ化 インターフェロン α -2a	ペガシス				180 μ g/週・皮下注射
インターフェロン β	フエロン			遅延10 数分	1回600万単位・3~7回/週
リバビリン	レベトール (1カプセル200mg)		2/3:肝 1/3:腎		600~800mg/日
ラミブジン	ゼフィックス (1錠100mg)				1回100mg (1錠)/日
アデホビル	ヘブセラ (1錠10mg)				1回10mg (1錠) /日・ 経口投与
シスプラチン	アイエーコール (1バイアル100mg)	腎			80~100mg/回・動注

腎不全時の投与量	透析患者への投与量	透析性
	1回 300万~600万単位を透析後に3回/週 筋肉注射	
cr 50 ml/min 以下では慎重投与 軽度腎障害 (Ccr 50~79 ml/min) : 1.0 μg/kg (体重) 中等度腎障害 (Ccr 30~49 ml/min) : 1.0 μg/kg (体重) では、最高血中濃度が1.5倍、全身クリアランス 2/3 に低下 高度腎障害 (Ccr 10~29 ml/min) : 1.0 μg/kg (体重) では、最高血中濃度が約2倍、全身クリアランス約 1/2 に低下		ほとんど除去されない
	・透析患者では 135 μg/週の減量投与でほぼ同等の効果 ・腎障害に加えて、肝障害に基づく血球減少分の調整に応じて、90 μg/週 もしくはそれ以下の減量も必要	
量の必要なし		なし
Ccr 50 ml/min以下では禁忌 腎機能+体重で投与量決定 ex) 62 kg 貧血なし患者 : 800 mg/日 →Ccr 60 ml/min : 600 mg/日 →Ccr 30 ml/min : 200~400 mg/日		
Ccr 50 ml/min以上 : 100 mg/日 Ccr 30~49 ml/min : 初回 100 mg/日, 2回目以降 50 mg/日 Ccr 15~29 ml/min : 初回 35 mg, 2回目以降 15 mg/日 Ccr 5 ml/min未満 (血液透析患者) : 初回 35 mg, 2回目以降 10 mg/日		
軽度腎障害 (Ccr 50 ml/min以上) : 10 mg/日 中等度腎障害 (Ccr 20~49 ml/min) : 10 mg を 2日に1回 高度腎障害 (Ccr 10~19 ml/min) : 10 mgを 3日に1回	血液透析患者 : 透析後, 10 mg/週	
Ccr 30 ml/min未満 : 50%以下に減量, 投与間隔を 2週間以上に延長	禁忌	良好ではない

(添付文書・インタビューフォームより作成)

Summary

New medicines for liver disease treatment

Kenji Ikeda *

Interferon monotherapy, with a slightly reduced dosage, is available for patients with chronic hepatitis C, associated with advanced renal disease. When interferon plus ribavirin combination therapy is used for patients with difficult to treat hepatitis, such as that with a high viral load 1b genotype, ribavirin dosage should be appropriately decreased in relation to renal impairment. Ribavirin combination therapy is contraindicated in patients with advanced renal insufficiency. Although

lamivudine and adefovir are effective in suppressing the hepatitis B virus in patients with active chronic hepatitis, both agents should be considerably reduced when treating patients with renal impairment.

Intra-arterial injection of cisplatin has a potent anti-tumor effect on hepatocellular carcinoma. However, pre-treatment renal impairment requires a significant reduction of therapy dosage, and adverse effects on renal functions should be carefully monitored after therapy.

Key words : hepatitis virus B, hepatitis virus C, hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis

* *Department of Hepatology, Toranomon Hospital*

肝細胞癌の治療評価

池田 健次*

索引用語：肝細胞癌，再発，多中心性発生，肝内転移，治療評価

1 はじめに

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パーセント以上が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ることを意味している。もう一つの特徴は、肺・腎・胃などの臓器とは異なり、肝癌は全摘が行えない癌腫であり、発生母地としての慢性肝疾患を残した治療にならざるを得ない治療上の制限である。

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り、治療後の予後検討にあたっては、これらの特徴を十分に勘案する必要がある。

2 無治療肝癌の自然経過と予後

無治療肝癌の報告例は、進行癌など背景に何らかのバイアスのある症例が多いが、この中には、肝癌の予後を左右する因子について述べられていることが多く、簡単に触れておく。

1. 高度進行肝癌の自然経過

1990年以前の論文報告や、定期的な肝癌スクリーニングが行われない地域や施設からの報告では、進行肝癌であるがために無治療である場合が多く、極めて予後不良の報告が多い。これらのデータは、健康診断やスクリーニングが全く行われない場合の肝癌患者の予後に相当し、一部ではあるがわが国の肝癌患者にもあてはまるものである。しかし、現在の日本での肝癌の一般的な自然経過とするわけにはいかない。

Kenji IKEDA: Evaluation of treatment of hepatocellular carcinoma

*虎の門病院肝臓科 [〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]

Nagasueら¹⁾は、100例の無治療日本人患者の自然経過を観察した。男性は80%、肝硬変合併80%で、塊状型肝癌が58例含まれており、症状出現後平均4カ月、入院後2カ月で死亡している。黄疸出現や肝外転移合併例の予後が最も不良であったとしている。やはり1980年代に韓国から報告²⁾された無治療肝細胞癌70例では、50%生存期間が2カ月で、これら症例の多変量解析では、細網内皮系機能低下、多発性、ビリルビンの3要因が予後に関連するとしている。

2. 非進行肝癌の自然経過と予後因子

小型肝癌の自然経過を観察した文献は国際的に稀である。このなかで、Ebaraら³⁾が、治療を行わない何らかの理由があった直径3 cm以下の肝癌症例22例について、6～37カ月の自然経過を検討した。高度進行肝硬変などによる無治療例を含んでおり評価に注意を要するものの、これら症例の予後は1年生存率90.7%、2年55.0%、3年12.8%で、3 cm以下といえども3年以上の生存例は少なかった。筆者らは腫瘍倍加時間が平均6.5カ月であったこと、低エコーから周辺低エコー、最後に塊状となるなどの腹部超音波検査所見の観察も行っている。Barbaraら⁴⁾は、同様の研究を5 cm以下肝癌の39例59結節に行った。すべて肝硬変を基盤に発生した肝癌で3～32カ月の観察を行ったところ、腫瘍倍加時間は27日から606日の幅があり、中央値は172日であった。増殖パターンには種々あり予測困難であるとしている。

Villaら⁵⁾は肝切除・エタノール局注・肝移植不能のためにsupportive careのみで経過観察した96例の自然経過について記載している。直径5 cm以上または3個以上の多発例の検討であるが、3年生存率38%、5年生存率20%であった。多変量解析では、エスト

ロゲン・レセプター (ER)型、ビリルビンの2項目のみが生存率に関連し、ERがwild型の場合に有意に生存率が高かったとしている。

Llovetら⁶⁾は、無作為化比較試験で対照群となったため無治療で経過観察した102例の肝硬変合併肝細胞癌症例の検討を行った。検討対象のうち65例はChild-PughスコアA、34例がB、3例がCと、比較的良好な肝機能の状態であり、肝癌は単発26例(うち16例は5 cm以下)、多発・塊状が76例であった。経過観察の中央値は17カ月でこの期間に79例が死亡、1、2、3年生存率は54%、40%、28%であった。生存期間に寄与する独立要因はperformance status test、全身症状、血管侵襲、肝外転移であった。これら4因子の何れもない症例(stage 0)では、1、2、3年生存率が80%、65%、50%で、少なくとも一つの悪い要因を有する(stage I)場合にはそれぞれ29%、16%、8%であった。ここで示された予後因子は、肝癌進行度(血管侵襲・肝外転移)と肝硬変因子(全身症状)の両者と考えられ、自然経過で見ても生存期間には肝癌・肝硬変の両因子が寄与することが重視されている。また、ここで示されたデータは外科切除・肝移植・経皮的局所治療が困難な症例に対する化学塞栓療法やホルモン療法の無作為化比較試験の症例であり、議論の多い肝動脈塞栓療法や抗癌剤動注療法効果を比較する一つの目安としての意義が認められる。

3. 肝細胞癌の多発性と再発

肝癌が同時多発したり異時性に再発したりする際には、門脈経由で肝内転移を起こした転移巣による多発や再発もしばしば見られる。多発性肝癌の病態や肝癌再発の治療を考える場合には、肝癌が肝内転移を示していた

(intrahepatic metastasis; IM)のか、肝癌が多中心性に発生した(multicentric carcinogenesis; MC)のか、の区別が必要である。

慢性肝疾患を基礎病変とする場合、肝癌治療後の再発率は極めて高く、肝癌再発率は同時に肝癌患者の生存予後と密接に関連している。肝癌の治療法選択は、高い再発率・重い肝病変の併存という問題を有していることを認識したうえで行うことが不可欠である。

肝癌取り扱い規約(第4版)⁷⁾には、肝内転移(IM)と多中心性発生(MC)との説明がなされている。IMと診断される病変は、(1)門脈腫瘍栓あるいは、これを基盤として増殖したと考えられる癌病変、(2)最大癌腫の近傍に多く、離れるに従って数が少なくなるような癌病変群、(3)孤立性の癌病変でも、最大癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化度が低い癌病変などが挙げられる。一方、MC病変は、肝細胞癌の複数病変が見られ、上記の肝内転移の定義から明らかに転移性といえない場合、多中心性発生の可能性が高いので、個々の癌別々に癌原発巣に準じて取り扱う。腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌、さらに中分化あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌は、その場で発生し増殖しつつある病変が強く推定され、これら複数病変は多中心性と考えられる。しかし、すべての癌結節が必ずしも切除されない以上、これらが決定困難な癌病巣も多く見られる。

IMかMCかの鑑別の必要性については、肝癌治療の選択の基本となるほか、(1)再発メカニズム(撒布・取り残しなど)による治療手技改善、(2)発癌予防治療の効果判定・作用機序推定、(3)IFN治療の発癌抑制効果の評価、(4)抗癌剤の治療適応認識、予防的治

療適応評価、(5)反復TAEの効果評価など、さまざまな臨床場面で必要性がある。

4 肝硬変からの自然経過からみた肝癌再発形式

IM・MCの実態をみるために、肝癌発生母地である肝硬変までさかのぼり、これからの発癌率・発癌後の再発率を検討した⁸⁾。

腹腔鏡肝生検でB型(N=246)またはC型(N=646)肝硬変と確定診断され、その後インターフェロン治療は行っていない892例について、肝癌発癌率・根治治療・その後の再発率についてretrospective cohort studyを行った。集計ではB型・C型合併例は除外してあるが、これら全体の症例での累積肝癌発癌率は、5年28.0%、10年49.2%、15年61.3%であった。多変量解析では、種々の背景因子のうち、性別(男性)・ウイルス(C型)・AFP高値・血小板低値・年齢(高齢)・ICG15分値(高値)は肝癌発癌を促進する独立要因であった。これまでに肝癌が発生した372例のうち162例(43.5%)は外科切除または良好な局所治療が行われ、これらの162症例で肝癌再発率を求めると、3年58.2%、5年75.9%、10年89.6%であった。これら「根治治療」が行われた症例のうち、肝内転移を起こさないとみなされている「単発・2cm以下・組織学的に高分化型と診断」された37例について肝癌再発率をみると、3年再発率30.9%、5年53.4%、10年79.9%であった(図1)。前者はさまざまな再発形式をはらんでいるが、後者からの再発は多中心性発癌(MC)によるものと考えられ、全体の再発率より3年で27%、5年で22%低く、この中に多くの肝内転移再発(IM)が含まれると考えられる。肝癌が発生した時点の背景は、肝硬変診断時の発癌リスク要因の多くが悪化しており(高

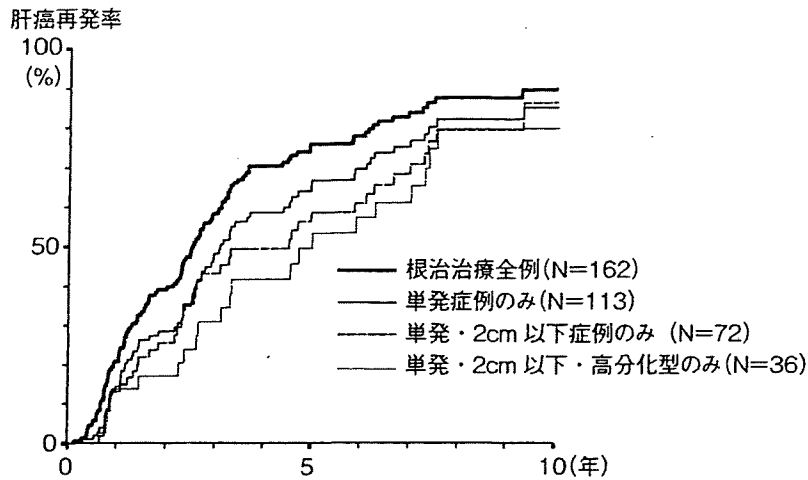


図1 ウイルス性肝硬変を基盤として発生した肝癌の根治療法後の再発率

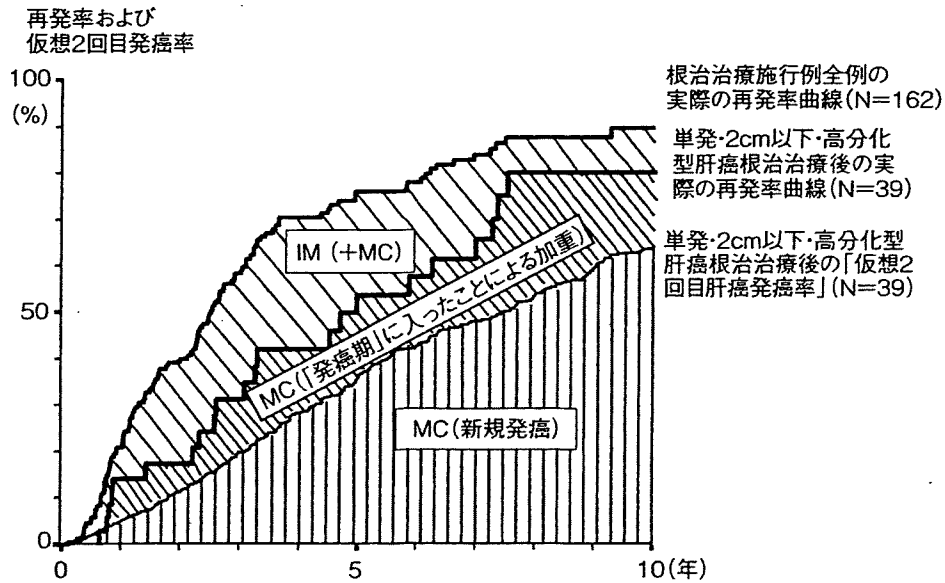


図2 ウイルス性肝疾患合併肝癌の根治療法後の再発形式

齢化・血小板低下など)が起こっており、シミュレーションによる仮想多中心性発癌率曲線は、5年37%、10年63%と計算された。このことからいったん発癌に至った肝硬変症例では、初発肝癌を根治治療しても2個目の肝癌が発生する確率が高くなっており、実際のMC再発率を高めていることがわかる(図2)。

結局のところ、肝硬変を背景とする肝細胞癌治療では、十分な根治治療の後発生してくる再発肝癌の60～85%はMC発癌であり、

その際に「発癌期」ともいべき次回の新規発癌が起こりやすい時期に突入していることがわかる。

5 再発形式からみた肝切除後の治療成績

種々の肝癌治療法の中で、肝移植を除いて最も根治的(腫瘍を十分に取り除くことができる)治療は、外科的肝切除である。慢性肝疾患の背景疾患があり必ずしも広い適応を持

たない治療であり、また再発率が高いことも事実であるが、「比較的早期の肝癌」を根治的に切除した成績は、再発率・再発形式を通じて肝癌の治療法選択の有用な参考になると考えられる。

1980年代の切除例を主とした143例の切除例の研究⁹⁾では、5 cm以下の肝癌でも真の多中心性発癌は2.4%としかなく、肝内転移による多発がほとんどであると記載している。画像診断能の十分でなかった時期であり、微小な肝癌の「見落とし」に由来する結論かも知れない。

最近の報告では、精度の高い画像診断のうへで高い技術で外科切除されたものの検討が多く、肝内転移再発が多かったという報告は少ない。Sugimotoら¹⁰⁾らは、177例の切除例からの再発のうち転移再発は35例に過ぎず、他の59例は細径針腫瘍生検の結果、異時性多発と考えられた。また、筆者らは異時性多発より転移多発の予後が不良であると述べている。Kosugeら¹¹⁾は、480例の切除後長期予後を検討し、多発例の3分の1は多中心性が考えられ、これら症例の予後は良好であったが、短期予後は腫瘍侵襲度によることが多いとしている。Poonら¹²⁾の報告も同様で、1年未満の早期再発80例の危険因子は肝癌破裂・脈管侵襲であったのに対し、1年以後の晩期再発46例では肝硬変の存在であったとし、早期に肝内転移、晩期に多中心性の再発が多いと分析した。

Nakanoら¹³⁾も、病理学的検索で、2 cm以下・高分化・脈管侵襲なし・被膜なしの早期肝癌では、多発であっても多中心性と考えられ、切除後予後も比較的良好であったとしている。Kuboら¹⁴⁾も高分化型肝癌切除36例からの再発は、再発肝癌組織は一部に高分化部分を有しており、全例多中心性再発であった

と報告している。

最近ではウイルス学的側面を含めた検討が増えている。Miyagawaら¹⁵⁾は、HCV関連肝癌では多中心性発生の多発例が多いが、予後はHBVとHCVで変わらなかったとしている。Yamamotoら¹⁶⁾は、B型で異時多発した肝細胞癌8例について再発腫瘍のclonalityを検討しところ、6例が多中心性、2例が肝内転移と判断している。Maedaら¹⁷⁾らは、B型で*de novo*発癌が多い傾向があり、また分化度が低いことを指摘し、HBVとHCVで発癌過程に相違があることを推定している。

6 肝癌治療法別にみた予後の比較

これまで、肝癌治療法別にそれぞれの治療法の優劣を比較した報告が見られる。外科治療と経皮的治療との比較に関しては、Kotohら¹⁸⁾、Livraghi¹⁹⁾が小型単発肝癌の治療ではPEIは肝切除との成績は同等であったとしている。Ryuら²⁰⁾は3,225例の多施設多数例をretrospective studyで検討し、3 cm以下3個以内の肝癌で臨床病期I期の症例では、肝切除とPEIとで予後の差はなかったが、同様の肝癌で臨床病期II期の症例ではPEIの予後が良好であったとしている。肝癌研究会全国集計のデータ解析から、Ariiら²¹⁾は臨床病期Iの2 cm以下単発肝癌、2 cmを超える単発肝癌、および臨床病期IIで2 cmを超える2個の多発肝癌の症例では、肝切除が選択された症例の予後が良好で外科治療の意義を報告している。Yamamoto²²⁾らは、小型肝癌に行った肝切除とPEIの比較で、後者が再発率・生存率とも不良であるが、無作為化試験を行わないと評価は難しいとしており、これまでのretrospective studyと同様の結論となっている。

また、TAEを含む治療の比較では、Ryuら²⁰⁾

は、3 cm以上の肝癌で肝機能良好であれば肝切除がPEI・TAEより良いことを示唆し、Ariiら²¹⁾も同様TAEの根治性が低いことを示している。Livraghi²³⁾らはまた、ラジオ波治療(RFA)とPEIとの比較で、前者では完全壊死率が高く多くの腫瘍に適応があるが副作用が多かったとしている。Ikedaら²⁴⁾もRFA治療はPEIよりも少ない治療回数で完全壊死が得られ、重大な副作用はなく推奨すべき治療としている。

最近では、ラジオ波凝固療法と他治療の間での無作為化比較試験の成績も報告され始めた。Shiinaら²⁵⁾は、3 cm・3個以内の小型肝癌症例をRFA (N = 118)とPEI (N = 114)にわけ、無作為比較試験で治療成績を比較した。この結果、再発率・生存率ともにRFAが優れており、有害事象の率も同様であったので、RFAがまず第一に行うべき治療であると結論づけた。Chenら²⁶⁾は、5 cm以下の小型肝癌180症例に対して経皮的RFAと外科的肝切除を無作為に割りつけ、再発率・生存率を比較している。経皮的治療群のうち19例が割り付け後にstudyから離脱するなど問題があるものの、両群では再発率・生存率に差はなく、侵襲の少ない経皮的治療をまず考慮すべきとの結論に至っている。

今後とも良質の多施設比較試験により個々のStageの肝癌症例を十分に検討していくことが必要であると考えられる。



肝癌治療の今後の展望

強力な発癌母地であるウイルス性肝硬変から発生し、高率な発癌予測のもとに早期発見される特異な癌腫である肝細胞癌は、他の癌とは異なったアルゴリズムによる診療形態が必要である。

ここでは初発の肝癌に対する治療方法選択

について述べたが、今後はIMとMCとのさらなる鑑別の努力と治療方針の洗練、初発・再発病変の効率的な早期発見、発見された肝癌に対しては熟練した手技による集学的治療の洗練、信頼性の高い治療効果判定が求められる。慢性肝疾患が存在する以上、再発が不可避であることを認識し、発癌および再発抑制治療に努力は向けられるべきである。そして、再発率ではなく、良好なquality of lifeの上に立った生存率というものがより頻繁に治療効果判定に用いられると思われる。種々のmodalityの治療法を有効に採用するためにも、個々の治療方法がさらに客観的に比較されることが望まれる。

さらに、肝癌治療後には高い再発率から、追加治療が行われていることがほとんどである。肝切除症例が再発時、再再発時にすべて肝切除のみで治療されていることはむしろ稀で、腫瘍の性質・肝機能に応じて経皮的治療やTAEなどが行われていることが多い。すなわち、肝癌患者は初回治療のあと再発して生存している症例がほとんどであり、追加治療を行いながら長期生存している場合が多い。このため、「初発肝癌に対する初回治療法」別に治療予後をもみても、治療法のどれが優れているかという判断はできない。これは、グローバルに認められるような形で、肝癌治療法の個々の比較が前向き無作為比較試験で検証しにくい大きな理由にもなっている。

各治療法の優劣をどうしても決める必要があるのであれば、(1)局所制御能(局所無再発率)、(2)侵襲性(肝機能悪化度)、(3)適応の広さ(どの部位、どんな患者でも適応となるか)、(4)コスト、(5)患者満足度(根治性・入院期間・疼痛など)などを総合して評価する指標が必要である。個々の患者での治療選択

は、この評価の上に立って腫瘍の部位や特殊性を考慮し、背景肝の状態・他部位からの予測再発率を掛け合わせたうえ、適した治療法を施行していくことになる。

最近になって、両葉多発性・門脈浸潤・巨大塊状型など根治不可能な進行肝癌に対する動注化学療法・インターフェロン治療が良好な成績を挙げ、着実な進歩がみられる。放射線療法・免疫療法など「最終的に進行して行き着いた肝癌」に対する治療法の工夫も、まだ開発途上である。

外科切除であれ経皮的局所治療であれ、再発率が高く、再発に関して十分な経過観察がなされ、再発肝癌も比較的小型で発見されることが多いわが国の肝癌診療では、再発肝癌に関する診断・治療アルゴリズムも必要である。

いずれにせよ、慢性肝疾患を基礎病変とする場合、肝癌治療後の再発率は極めて高く、肝癌再発率は同時に肝癌患者の生存予後と密接に関連している。このような観点でも、肝癌再発率・生存予後を交えた形で、肝癌治療後の予後について論じることが必要である。

文 献

- 1) Nagasue N, Yukaya H, Hamada T et al : The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer* 54 : 1461-1465, 1984
- 2) Kim UB, Doo CJ, Baek SH et al : Natural history and prognostic factors of primary hepatocellular carcinoma: study of 70 untreated patients. *Korean J Intern Med* 4 : 136-141, 1989
- 3) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T et al : Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 90 : 289-298, 1986
- 4) Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al : Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 16 : 132-137, 1992
- 5) Villa E, Moles A, Ferretti I et al : Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 32 : 233-238, 2000
- 6) Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al : Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29 : 62-67, 1999
- 7) 日本肝癌研究会 : 臨床・病理. 原発性肝癌取扱い規約 (第4版), 金原出版, 東京, 2000
- 8) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M et al : Significance of multicentric cancer recurrence after potentially curative ablation of hepatocellular carcinoma - A long-term cohort study of 892 patients with viral cirrhosis. *J Gastroenterol* 38 : 865-876, 2003
- 9) Hsu HC, Wu TT, Wu MZ et al : Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 61 : 2095-2099, 1988
- 10) Sugimoto R, Okuda K, Tanaka M et al : Metachronous multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment - clinicopathological comparison with recurrence due to metastasis. *Oncol Rep* 6 : 1303-1308, 1999
- 11) Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T et al : Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 40 : 328-332, 1993
- 12) Poon RT, Fan ST, Ng IO et al : Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 500-507, 2000
- 13) Nakano S, Haratake J, Okamoto K et al : Investigation of resected multinodular hepatocellular carcinoma: assessment of unicentric or multicentric genesis from histological and prognostic viewpoint. *Am J Gastroenterol* 89 : 189-193, 1994
- 14) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K et al : Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma: a special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology* 46 : 3212-3215, 1999
- 15) Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M : Comparison of the characteristics of hepatocellular

- carcinoma between hepatitis B and C viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis B. *Hepatology* 24 : 307-310, 1996
- 16) Yamamoto T, Kajino K, Kudo M et al : Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by cloning and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 29 : 1446-1452, 1999
 - 17) Maeda T, Takenaka K, Taguchi K et al : Clinicopathological characteristics of surgically resected minute hepatocellular carcinomas. *Hepatogastroenterology* 47 : 498-503, 2000
 - 18) Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S et al : The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 89 : 194-198, 1994
 - 19) Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L et al : No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 22 : 522-526, 1995
 - 20) Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T et al : Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 27 : 251-257, 1997
 - 21) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S et al : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32 : 1224-1229, 2000
 - 22) Yamamoto J, Okada S, Shimada K et al : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 34 (4 Pt 1) : 707-713, 2001
 - 23) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al : Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210 : 655-661, 1999
 - 24) Ikeda M, Okada S, Ueno H et al : Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 297-298, 2001
 - 25) Shiina S, Teratani T, Obi S et al : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129 : 122-130, 2005
 - 26) Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al : A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 243 : 321-328, 2006

* * *

薬局別冊

December 2006

Vol.57 No.12

特集

トピックス

肝硬変に対する抗ウイルス療法

池田 健次 虎の門病院肝臓センター 肝臓科部長

株式会社 南山堂

▶トピックス

肝硬変に対する抗ウイルス療法

池田 健次

虎の門病院肝臓センター 肝臓科部長

はじめに

近年は外来通院中のC型肝炎患者の高齢化が目立つ一方、診療している患者の重症化(線維化進行例の相対的増加)がみられる。当然、高齢者・線維化進行例に対するインターフェロン(IFN)治療例が増加し、副作用発生率や治療成績悪化を考慮せねばならない。

2006年になり、肝硬変に対して初めてIFN β の保険認可が得られ、発がんの危険も高い線維化進行例での治療効果が期待されている。今回のIFN β 認可は、1b型かつ高ウイルス量の「難治性C型肝炎ウイルス」を除くという限定的なものであるが、肝硬変に対する積極的な治療の道が初めて開けたという意義は大きい。ここでは、肝硬変進行例に対して行ったIFN治療の成績を中心に述べることにする。

慢性肝炎に対する最近のIFN療法

1b型高ウイルス量の組み合わせをもつ「難治性C型肝炎」では、IFN単独治療によりウイルス排除(sustained virological response; SVR)にいたる確率は、6ヵ月投与で約5%、2年以上の長期投与を行っても20%前後である。このため慢性肝炎であれば、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を行うことが

基本的な治療となっており、難治性C型慢性肝炎であっても45~48%のSVRが得られ、わが国では厚生労働省ガイドライン上も標準的治療となっている。SVRが得られないもののALT正常が6ヵ月以上持続する状態は生化学的著効(biochemical response; BR)といわれているが、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療ではBRが10~15%の症例に得られるため、IFN治療後の発がん率低下に寄与するものと期待されている。2006年現在、強力なペグインターフェロン+リバビリン併用療法は慢性肝炎にしか保険認可されていない。

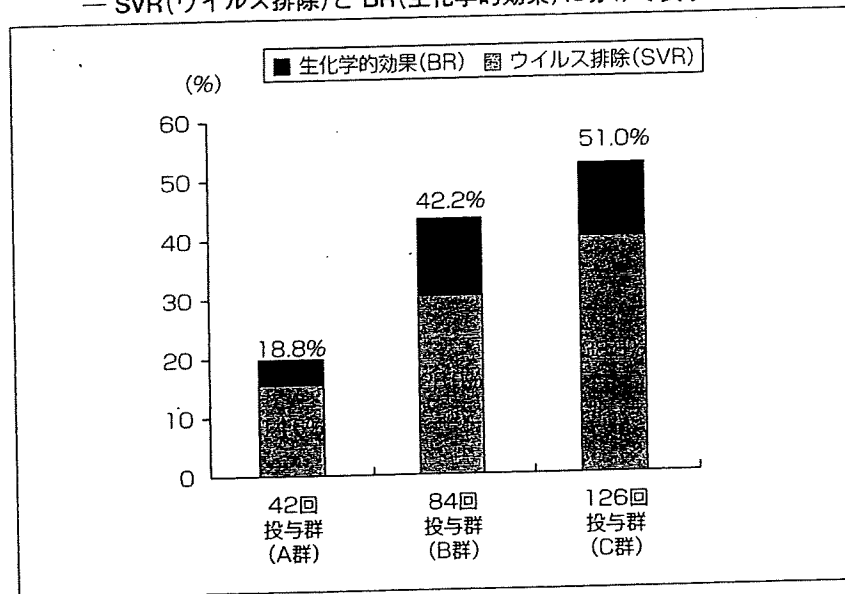
IFNによるSVR効果は、線維化進行とともに低下し、肝硬変でのIFN治療効果は慢性肝炎より明らかに劣る。線維化進行に加えて、肝硬変では高齢者が多いこと、血小板数低下などの背景により、副作用が出現しやすいなどの問題が伴っており、IFNの積極的な認可には隘路^{かいろう}が存在した。「非難治性」肝硬変に対してのみ、IFNがまず保険認可されたのはこのような経緯が大きく影響している。

肝硬変に対するIFN β 治療
全国治験データ)

① 全国治験の概要と方法

代償期C型肝炎肝硬変に対して行われたIFN β の全国治験(第Ⅲ相試験)の結果を示す。治験は、腹腔鏡肝生検による形態診断もしくは血

図1 治療法(治療期間)別にみた肝硬変に対するIFN β による効果
— SVR(ウイルス排除)とBR(生化学的效果)に分けて表示 —



液生化学検査による判別式により肝硬変と診断された症例のうち、1b型かつ高ウイルス量(難治性C型肝炎)を除いた142例に対して行われた。症例は無作為に3群に割り付けられ、はじめ1週間は600万単位連日、その後300万単位を6週間まで連日行う42回投与群(A群:48例)、A群に加えて22週間まで300万単位を週3回施行する84回投与群(B群:45例)、A群に加えて300万単位を36週まで週3回施行する126回投与群(C群:49例)の比較試験として行われた。

② 治療効果

SVR率は、A群14.6%、B群28.9%、C群38.8%と、期間が長くなるほどSVR率は高率となった($p=0.007$)。これに加えて、BR率は、A群4.2%、B群13.3%、C群12.2%にみられ、C群では投与終了後6ヵ月の時点でALTが正常であるのは51.0%に及んだ(図1)。126回投与のC群49例について、SVR率をウイルス背景別に比較すると、1型以外・高ウイルス量症例では18.8%と低かったが、1型以外・低

ウイルス量では46.2%、1型低ウイルス量で44.4%と高く、低ウイルス量ではとくに有用であることが示された。またこの49例について、SVR率を前治療の有無別にみると、初回IFN治療例では44.8%と高かったのに対し、IFN治療歴のある症例では30.0%と低かった。

③ 副作用

副作用中止率を投与期間別にみると、A群では2例(4.2%)、B群3例(6.7%)、C群8例(16.3%)で、投与期間が長いほど中止にいたる確率は高くなった。IFN投与中止に至った副作用の内容は、7週間未満のものとしては、ALT上昇、血小板数減少、ビリルビン値上昇、上部消化管出血、うつ症状、敗血症があり、7~22週間未満では、気管支喘息悪化、手足のふるえとしびれ、ALT上昇、血糖値上昇、倦怠感が認められ、22週間以後の中止例では、不整脈、網膜症の2例であった。

④ まとめ

1b 型高ウイルス量のいわゆる難治性症例でなければ、肝硬変に至っていても IFN 単独治療により十分な SVR 率が得られることがわかった。SVR は投与期間に比例し、長期に使用した方が SVR 率は高まるが、長期投与に伴う副作用もやや増加することにも注意すべきである。

ス量 40% (8/20), 2a 型低ウイルス量 75% (27/36), 2b 型低ウイルス量 100% (1/1) であった。高ウイルス例での SVR 率は 27% (12/45) であったが、低ウイルス量全体の SVR 率は 63% (36/57) で、肝硬変症例では低ウイルス量症例が、より有利な背景条件であった。

④ 当院の非難治性 C 型肝炎に対する IFN 治療効果**① Retrospective cohort study の概要**

虎の門病院肝臓センター(当院)で診断した C 型肝炎のうち、HCV サブタイプ 1b 型・高ウイルス量の症例(難治性 C 型肝炎)を除く 123 症例に対して IFN 治療を行った。

② 検討方法と検討症例

症例の内訳は、高ウイルス量(1 Meq/mL または 100 kiu/mL 以上)が 56 例、低ウイルス量が 67 例で、1b 型 24 例、2a 型 80 例、2b 型 19 例であった。

患者背景をみると男性 81 例・女性 42 例で、年齢の中央値は 56 歳であった。IFN α は 38 例、 β は 38 例で、両者使用が 2 例あった。IFN 投与期間は 2 ヶ月から 12 年に及ぶが、中央値は 6 ヶ月で、多くの症例が IFN 単独・6 ヶ月投与を受けた。

③ 成績

6 週以内の副作用中止 3 例と現在も IFN 投与中の 18 例を除いて以下の集計を行った。ウイルス量・HCV サブタイプ別にみた SVR 率は、2a 型高ウイルス量で 27% (8/30), 2b 型高ウイルス量 27% (4/15), 1b 型低ウイル

④ HCV サブタイプ 2 型(2a/2b) 肝硬変に対する IFN 治療**① 比較試験の概要**

当院で、サブタイプ 2 型(2a/2b)の肝硬変に対して、投与・非投与の無作為比較試験を行った¹⁾。症例は腹腔鏡肝生検で確定診断した代償期肝硬変のうち、65 歳以下で肝細胞がんの既往のない症例とした。

② 無作為化比較試験の方法とエントリー症例

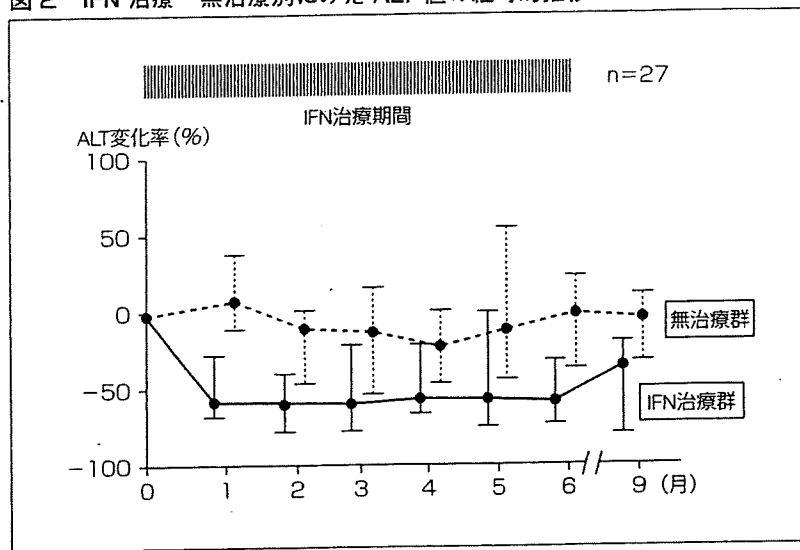
肝硬変症例は IFN 投与群(IFN α 2a の 900 万単位週 3 回投与・6 ヶ月間)と無治療群の 2 群に無作為割り付けを行った。エンドポイントとして、無作為化時点から 6 ヶ月後・9 ヶ月後のトランスアミナーゼ値と血清 HCV RNA 値を評価し、副次的に肝細胞がん発生率を比較した。統計学的には、ITT (intention-to-treat) basis で行い、通常のノンパラメトリック統計と GEE (generalized estimating equation) を用いた。

肝硬変症例 29 例が適格として無作為化が行われ、IFN 群 14 例・無治療群 15 例に割り付けられた。無作為化後肝がん合併が判明した 1 例、併用禁止薬を使用した 1 例で、各群 1 例ずつ減少し、IFN 群 13 例・無治療群 14 例での比較となった。

③ 成績

6 ヶ月時点(IFN 終了時)の AST 値の中央値は IFN 治療群 54 IU/L, 無治療群 97.5 IU/L

図2 IFN 治療・無治療別にみた ALT 値の経時的推移



($p=0.014$), ALT 値はそれぞれ 56 IU/L, 93.5 IU/L ($p=0.029$) と, IFN 治療群で有意に低値であった. HCV RNA の陰性化例は IFN 治療群では 6 例 (46.2%) で, 無治療群 0% より有意に高率 ($p=0.016$) であった.

9 ヶ月時点 (IFN 終了 3 ヶ月後) の時点では, AST 値は IFN 治療群で 35 IU/L, 無治療群 83 IU/L ($p=0.011$), ALT はそれぞれ 44 IU/L, 80 IU/L ($p=0.018$) で, IFN 治療群で有意に低値であった. 両群の ALT 値の推移を図 2 に ALT 変化率として表した. HCV RNA の陰性化率は, IFN 治療群では 4 例 (30.8%) で, 無治療群の 0% より高い傾向 ($p=0.098$) であった. IFN 治療群はその後 RNA 陽性化を認めず, SVR に至った.

無作為化後 9 ヶ月の時点で, IFN 治療群での発がんはみられなかったが, 無治療群では 3 例 (21.4%) の発がんがみられたが, 統計学的な有意差は示されなかった.

④ まとめ

本試験は無治療群を比較対象とした 1990 年代の研究であり, SVR に加えて, ALT 安定化の点でも IFN が有用であることを示したもの

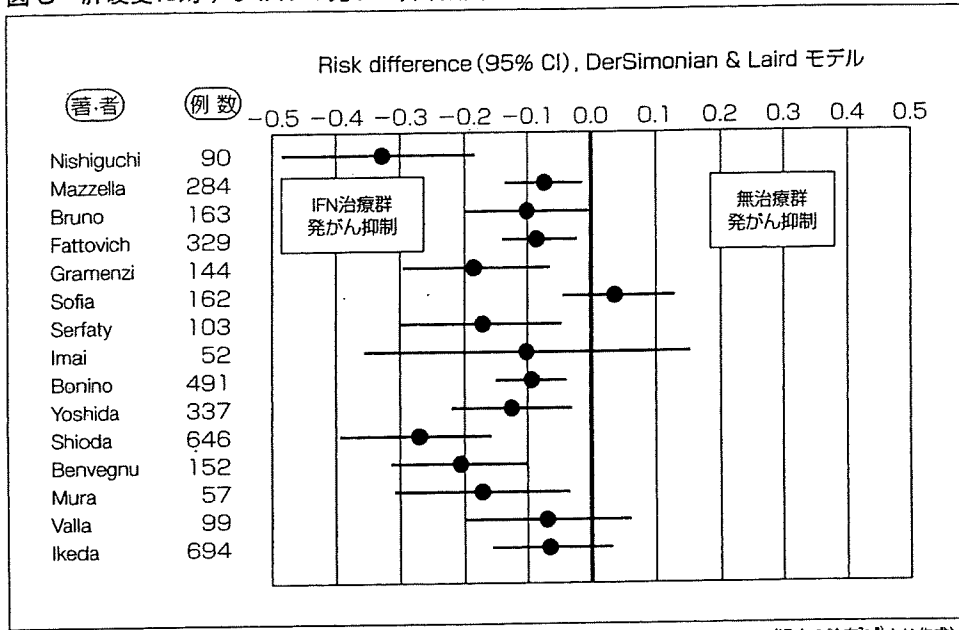
である. HCV2 型に限った成績であるが, IFN の比較的少量長期療法が発がん抑制の点でも有用であろうとの間接的な成績を示した点が臨床的に重要であると考えられた.

発がん率からみた肝硬変に対する IFN 治療

C 型肝炎ウイルス感染者では, いったん病変が肝硬変にまで進行すると, 原因ウイルスが 1 型でも 2 型でも同様に高い肝がん発がん率曲線を示す²⁾. また, 低ウイルス量でも高ウイルス量でも発がん率は同様であるため, ウイルス条件がよい症例では IFN 投与により RNA 陰性化させることには大きな意味がある.

世界中から無作為化比較試験 (RCT) および非 RCT を含めて, 2000 年前後には肝硬変に対する発がん抑制効果が報告された³⁻⁸⁾. ほとんどの研究報告は, IFN により発がん抑制的であることを示しているが, 多数例の報告でも「5% 有意水準」に達していない内容のものも含まれている (図 3). 初期の論文も含めた多数例のメタアナリシスを行うと, IFN を行うことで発がん抑制効果がみられることが示

図3 肝硬変に対するIFNの発がん抑制効果



(過去の論文³⁻⁸⁾より作成)

されている。

わが国のC型肝硬変治療の将来

現在のわが国は、C型肝炎で通院している患者の年齢が高齢化し、また線維化進行例(肝硬変など)の比率が増している。これはとりもなおさず、肝細胞がん発生の高危険群であり、治療対象として時間的猶予のない集団であるといえる。高齢者・進行例にシフトしたIFN治療では、治療効果の目標はSVRに加えて、トランスアミナーゼを安定化させることで肝病変の進行を抑制しようとする「維持療法」も大きな意義をもち、さらに、肝細胞がん発がん抑制を目的とした視点も重要である。一方、これらの症例では、副作用が出現しやすいため、どの治療目標でどれだけ強い治療を行うことが可能かの早期の判断も忘れてはならない。



- 1) Ikeda K, Kumada H, Saitoh S et al : A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis caused by 2a/2b subtype hepatitis C virus. *J Hepatology*, 28 : 910-911, 1998
- 2) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T et al : Influence of hepatitis C virus subtype on hepatocellular carcinogenesis : A multivariate analysis of a retrospective cohort of 593 patients with cirrhosis. *Intervirology*, 45 : 71-78, 2002
- 3) 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*, 346 : 1051-1055, 1995
- 4) Mazzella G, Accogli E, Sottili S et al : Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol*, 24 : 141-147, 1996
- 5) Fattovich G, Giustina G, Degos F et al : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 112 : 463-472, 1997
- 6) Bruno S, Silini E, Crosignani A et al : Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology*, 25 : 754-758, 1997
- 7) International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group : Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. *Lancet*, 351 : 1535-1539, 1998
- 8) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M et al : Long-term interferon therapy for one year or longer reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus—A pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*, 16 : 406-415, 2001

ISSN 1347-7552

Hepatoday™

肝炎・肝硬変・肝細胞癌のダイジェスト誌

No. **13** 2006

第13号

Trends & Topics

Science & Technology

自然免疫系による病原体の認識

解説：竹田 潔 九州大学生体防御医学研究所発生工学分野教授

Reviews

B型肝炎の抗ウイルス療法

脇田 隆宇 国立感染症研究所ウイルス第二部部长

**抗ウイルス薬によるB型肝炎からの
肝癌の発癌抑制と再発予防**

池田 健次 虎の門病院肝臓科部長

**移植後のインターフェロンとリバビリン併用療法
施行のための脾動脈塞栓術・脾摘術**

菅原 寧彦 東京大学大学院医学系研究科人工臓器移植外科助教授

Wave

C型肝炎の新規抗ウイルス薬の臨床応用

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科部長

Contents

Trends & Topics

Science & Technology

自然免疫系による病原体の認識

解説：竹田 潔 九州大学生体防御医学研究所発生工学分野教授

3

Reviews

B型肝炎の抗ウイルス療法

脇田 隆宇 国立感染症研究所ウイルス第二部部长

Chang TT et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B.

N Engl J Med 354 (10) : 1001-1010, 2006

Lai CL et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.

N Engl J Med 354 (10) : 1011-1020, 2006

van Bommel F et al: Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 44 (2) : 318-325, 2006

Kanwal F et al: Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis.

Ann Intern Med 142 (10) : 821-831, 2005

5

抗ウイルス薬によるB型肝炎からの肝癌の発癌抑制と再発予防

池田 健次 虎の門病院肝臓科部長

Sun HC et al: Postoperative interferon α treatment postponed recurrence and improved overall

survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma:

a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 132 (7) : 458-465, 2006

Ikeda K et al: Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology* 48 (1) : 29-38, 2005

Liaw YF et al: Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group: Lamivudine for patients with

chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351 (15) : 1521-1531, 2004

Matsumoto A et al: Efficacy of Lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B:

A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research* 32 (3) : 173-184, 2005

Jang JW et al: A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial

chemo-lipiodolization. *Hepatology* 43 (2) : 233-240, 2006

8

移植後のインターフェロンとリバビリン併用療法

施行のための脾動脈塞栓術・脾摘術

菅原 寧彦 東京大学大学院医学系研究科人工臓器移植外科助教授

Kishi Y et al: Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation.

Clin Transplant 19 (6) : 769-772, 2005

Barcena R et al: Partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism in liver transplanted patients with

hepatitis C virus recurrence before peg-interferon plus ribavirin. *Transplantation* 79 (11) : 1634-1635, 2005

10

Wave

C型肝炎の新規抗ウイルス薬の臨床応用

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科部長

Lohmann V et al: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 285 (5424) : 110-113, 1999

Wakita T et al: Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 11 (7) : 791-796, 2005

Reesink HW et al: Characterization of viral variants in the HCV NS3 protease domain of genotype 1 patients that are selected during 14 days of dosing with VX-950. AASLD 2005 Abstract LB06

Zeuzem S et al: Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (PEG-IFN- α). AASLD 2005 Abstract 94

Inoue K et al: Combined interferon α 2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial.

J Gastroenterology 38 (6) : 567-572, 2003

Nakagawa M et al: Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin A is mediated by blockade of cyclophilins.

Gastroenterology 129 (3) : 1031-1041, 2005

Paeshuyse J et al: The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis

C virus replication *in vitro*. *Hepatology* 43 (4) : 761-770, 2006

Sakamoto H et al: Host sphingolipid biosynthesis as a target for hepatitis C virus therapy. *Nat Chem Biol* 1 (6) : 333-337, 2005

12

抗ウイルス薬によるB型肝炎からの 肝癌の発癌抑制と再発予防

池田 健次 虎の門病院肝臓科部長

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン(IFN)治療は、ウイルス消失群のみならず治療例全体においても肝細胞癌の発癌を抑制しうることが明らかとなり、肝癌の根治的治療後の再発予防についても無作為化比較試験のエビデンスが集積しつつある。しかし、B型慢性肝疾患については発癌抑制・再発予防の研究は遅れており、最近になってようやくIFNやラミブジンの効果が報告されるようになった。ここでは抗ウイルス薬によるB型肝炎関連肝癌の発癌抑制と再発予防についての研究を紹介する。

IFNによる肝癌の 再発予防と発癌抑制

Sunら¹⁾は根治的治療を行ったB型肝炎ウイルス(HBV)関連肝細胞癌に対してIFN治療を行い、IFNが再発予防に寄与することを初めて示した。彼らは上海において、236例の肝切除施行後HBV陽性肝細胞癌をIFN α 治療群(500万単位・週3回を18カ月)と無治療群に無作為割付し再発率・生存率を検討した。治療は再発イベント発生で打ち切りとし、再発肝癌に対するその後の治療方針は無治療群と同様とした。解析にはintention-to-treat (ITT)を使用した。無作為化は良好で治療前の背景については差がなかったが、生存期間の中央値はIFN α 治療群63.8カ月、無治療群38.8カ月とIFN α 治療群の生存期間が有意に長かった(log-rank test: $p=0.0003$; 図1-①)。また、無再発生存期間の中央値は、それぞれ31.2カ月と17.7カ月でIFN α 治療群の方が長い傾向となった(log-rank test: $p=0.1425$; 図1-②)。彼らは、

IFN α 治療群は再発を先延ばしすることにより生存率が向上するのであろうと結論している。

また、Ikeda Kら²⁾は、発癌抑制の目的でIFNをB型肝炎硬変に対して使用した。彼らは既報で、持続するHBV DNA量の高値がB型肝炎硬変からの強力な発癌リスクとなることを示しているが、本論文ではレトロスペクティブコホート研究によりB型肝炎硬変に対するIFN治療の早期治療効果予測と将来の発癌リスクについても言及している。

ラミブジンによる肝癌の 発癌抑制と肝炎の再燃予防

Liawら³⁾による651例の線維化進行B型慢性肝疾患例に対する無作為化比較試験でラミブジンを使用した研究は、*New Engl J Med*誌に報告されずによく知られている。本論文では症例を436例のラミブジン治療群と215例の無治療群に2:1で割り付けし、病変進行(非代償期移行、肝細胞癌発生、特発性細菌性腹膜炎発生、食道胃

静脈瘤出血、肝疾患関連死亡)までの期間を比較している。登録された患者の98%がアジア人で85%が男性という内訳であった。設定したこのエンドポイントに達した人数はラミブジン治療群で7.8%、無治療群で17.7%であり(ハザード比0.45: $p=0.001$)、治験成績に大差がついたので中間解析の結果を踏まえ32.4カ月で治験終了となった。エンドポイントのうち、肝癌発症率はラミブジン治療群3.9%、無治療群7.4%で、ラミブジン治療群において発癌抑制がみられた(ハザード比0.49: $p=0.047$)。

わが国からも犬山研究会参加施設からの多数例の解析⁴⁾で、レトロスペクティブコホート研究ではあるものの、ラミブジンによる肝癌発癌抑制のデータが示された。症例は30施設から2,795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2,138例が比較された。年齢・性別・肝線維化など7項目を合致させた各群377例のコホートの研究で発癌数をみると、ラミブジン治療群では4例(1.1%)が発癌し年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン治療群では50例(13.3%)が発癌がみられ年率発癌率は2.5%であった。「背景を合致させた」この2群の発癌率曲線を比較しても、有意にラミブジン群において発癌率が低かった(log-rank test: $p<0.001$)。著者らは、レトロスペクティブな研究方法であること、観察期間が短いこと、ウイルス学的な詳細の検討がなされていないことなどの限界は有するも