

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tuschiya K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S.	Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulations involving innate immunity in antiviral response.	Gastroenterology	In press	In press	2008
kurosaki M, <u>Izumi N</u>	External validation of Fib- 4: Diagnostic accuracy is limited in elderly populations	Hepatology	47	352-353	2007
Utoh R, <u>Chayama K</u> , at al	Hepatitis B Virus- Infectibility of Chimeric Mice with Liver Repopulated by Serially Subcultured Human Hepatocytes	Hepatology			In press
Uka K, <u>Chayama K</u> , at al	Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5- fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma	Journal of Gastroenterology	42	845-853	2007
Yatsuji H, <u>Chayama K</u> , at al	Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant	Journal of Medical Virology	79	1811-1817	2007
Uka K, <u>Chayama K</u> , at al	Similar effects of recombinant interferon- alpha-2b and natural interferon-alpha when combined with intra- arterial 5-fluorouracil for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma	Liver International	27	1209-1216	2007
Jeong SC, <u>Chayama K</u> , at al	Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus- associated hepatocellular carcinoma	World J Gastroenterology	13	5343-5350	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jeong SC, <u>Chayama K.</u> at al	Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma	World J Gastroenterology	13	5188-5195	2007
Hatakeyama T, <u>Chayama K.</u> at al	Serum HBV-RNA is a Predictor of Early Emergence of YMDD Mutant in Patients Treated with Lamivudine	Hepatology	45	1179-1186	2007
Uka K, <u>Chayama K.</u> at al	Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma	World J Gastroenterology	21	414-420	2007
Ohishi W, <u>Chayama K.</u> at al	Validation of the use of freeze-dried sera for the diagnosis of hepatitis B and C virus infections in a longitudinal study cohort	Res. Adv. In Microbiology	7	1-9	2007
Tanaka T, Shakado S, Inomata G, Hirano G, Hanano T, Ueda S, Morihara D, Nishizawa S, Matsumoto T, Anan A, Takeyama Y, Yokoyama M, Irie M, Iwata K, Shoda S, <u>Sakisaka S.</u>	he efficacy of Pegylated interferon alpha-2a mono therapy for the Japanese patients with chronic hepatitis C	Hep Intl	1(1)	156	2007
Shakado S, Morihara D, Nishizawa S, Anan A, Tanaka T, Inomata I, Ueda S, Matsumoto T, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Shoda T, <u>Sakisaka S</u>	The level of pretreatment HCV core antigen is a new and useful predictor for the efficacy of peginterferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C	Hepatology	vol.46, No.4, Suppl	381A	2007
Itose I, Kanto T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Oze T, Hiramatsu N, <u>Takehara T.</u> Kasahara A, Katayama K, Kato M, Hayashi N.	Involvement of Dendritic Cell Frequency and Function in Virological Relapse in Pegylated Interferon- α and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C Patients	Journal of Medical Virology	79	511-521	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura H, et al.	Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study	Hepatol Research	37	490-497	2007
Yang J, Satriyo A, Yamauchi N, <u>Yoshioka K</u> , Zheng J, Wang K, Kato K, Kuroyanagi S, Iwata A.	Efficacy of Interferon Treatment for Chronic Hepatitis C Predicted by Feature Subset Selection and Support Vector Machine	J Med Syst	31	117-123	2007
Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kobayashi K, Komura N, Ito H, Niwa A, Narita W, Hanashita J, Ikeda A, <u>Yoshioka K</u> .	Assessment of nutritional status of patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis	Hepatology Research	In press		2008
Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakao I, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Goto H.	Efficacy of rebavirin plus interferon- α in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C	Journal of Gastroenterology and Hepatology	22	989-995	2007
Endo M, Masaki T, <u>Seike M</u> , Yoshimatsu H.	TNF- α Induces Hepatic Steatosis in Mice by Enhancing Gene Expression of Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c).	Experimental Biology and Medicine	232	614-21	2007
清家正隆, 山下勉, 姫野克郎, 織部淳哉, 井上 恵, 高橋祐幸, 森 哲, 本田浩一, 吉 松博信,	RFAにおける人工腹水注入 液の選択	Journal of Surgery	25	99-103	2007
清家正隆、 吉松博信	プライマリ・ケア医のための NAFLDの診かた-非アルコ ール性肝疾患への対応- 肝底護剤.	治療		1685-1690	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aono J, <u>Yotsuyanagi H.</u> at al	Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis.	Hepato Reserch	37	731-9	2007
Nagasaki F, Niitsuma H, <u>Ueno Y.</u> , Inoue J, Kogure T, Fukushima K, Shimosegawa T.	The high incidence of the emergence of entecavir-resistant mutants among patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus.	Tohoku J Exp Med	213	181-6	2007
Kogure T, <u>Ueno Y.</u> , Fukushima K, Nagasaki F, Inoue J, Kakazu E, Matsuda Y, Kido O, Nakagome Y, Kimura O, Obara N, Wakui Y, Iwasaki T, Shimosegawa T.	Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment.	World J Gastroenterology	13	4394-7	2007
Kakazu E, Kanno N, <u>Ueno Y.</u> , Shimosegawa T.	Extracellular branched-chain amino acids, especially valine, regulate maturation and function of monocyte-derived dendritic cells.	Jourand of Immunology	179	7137-46	2007
Mikami E, Kanno N, <u>Ueno Y.</u> , Shimosegawa T.	Retrospective evaluation of tumor-mass-reduction therapy for the prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma.	Hepato Int	1	460-468	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

コンセンサス

肝疾患

B型肝炎・C型肝炎の治療

監修

坪内 博仁

編集

岡上 武 / 小俣 政男

林 紀夫 / 熊田 博光

2007

日本メディカルセンター

コンセンサス肝疾患 2007
B型肝炎・C型肝炎の治療

2007年6月11日 第1版1刷発行

監修 坪内 博仁
編集 岡上 武, 小俣 政男, 林 紀夫, 熊田 博光
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 社光舎印刷株式会社

ISBN978-4-88875-197-1 ¥3400E

©2007 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

UCIS < (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の承諾を得てください。

2 Peg-IFN/ribavirin 併用療法

4 抗ウイルス療法の安全性と治療効果

荒瀬康司, 鈴木文孝, 熊田博光

ポイント

- コンセンサス ● HCV RNAが100 KIU/ml以上の高ウイルス例に対しては、Peg-IFN/ribavirin 併用療法が第一選択である。
- コンセンサス ● Peg-IFN/ribavirin 併用療法では、ウイルス、宿主、治療の3面よりウイルス排除の可能性を予測して治療導入することが望ましい。
- コンセンサス ● トランスアミナーゼ正常例に対してもPeg-IFN/ribavirin 併用療法はトランスアミナーゼ異常例と同様に治療効果が期待できる。
- 要検討 ● Peg-IFN/ribavirin 併用療法中、HCV RNAが陽性であってもトランスアミナーゼが正常であれば治療終了後のトランスアミナーゼ正常化を期待できる。
- 要検討 ● Peg-IFN/ribavirin 併用療法開始後、HCV RNAの陰性化が12週以降の場合には、72週など長期的な治療を行うことによりウイルス排除率を改善できる。
- コンセンサス ● Peg-IFN/ribavirin 併用においては、①高齢者(65ないし70歳以上)、②糖尿病・高血圧合併症例、③血球減少例などはとくに副作用による脱落に注意が必要である。

はじめに

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、近年飛躍的な進歩がみられている。1998年ヨーロッパおよび米国よりinterferon (IFN)/ribavirin 併用療法の治療効果が発表されてより、もっとも抗ウイルス作用の強い療法として広まってきた。さらにIFNにポリエチレングリコール(PEG)を共有結合させたPeg-IFNが登場し、2004年12月よりは、genotype 1型高ウイルス量に対しては、

Peg-IFN/ribavirin 併用療法での1年間投与の保険認可がなされてきた。さらに2005年12月よりは、genotype 1bかつ高ウイルス量以外の症例に対して、Peg-IFN/ribavirin 併用療法での24週投与の治療が認可されるようになってきた。

そこで今回は、Peg-IFN/ribavirin 併用療法における安全性とその治療効果などにつき、現在の動向を記していく。

I. 治療効果

IFN/ribavirin 併用療法は、その副作用によりしばしば脱落が認められるが、全体でいうと、治療効果は以前の IFN 単独療法に比し、飛躍的に伸びてきた。とくにヨーロッパおよび米国では IFN/ribavirin 併用療法の効果をみるために IFN α -2b 3 MU 週 3 回 投与に ribavirin 1 日 1,000 ~ 1,200 mg を併用した大規模な無作為二重盲検試験が行われた^{1),2)}。48 週投与での結果は表 1 のようであった。なお治療効果を sustained virologic response (SVR)；治療終了 24 週時点での HCV RNA 陰性化で示した。

さらに、genotype 1 の高ウイルス量例に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法 48 週投与の国内臨床試験ではウイルス排除率は 254 例中 121 例 (47.6%) との報告が出されており、従来の報告に比し、高いウイルス排除率であった。

しかしながら、副作用により治療を断念せざるをえない場合には、治療効果が著しく減少してしまうため、その副作用の発症には注意が必要となる。また、副作用があったとしても早めに減量して、IFN を許定量の 80% 以上を使えば治療効果が良好であるとの報告も出されている³⁾。

次に、genotype 2 の高ウイルス量症例に対して、IFN 単独ではウイルス排除率が 24 週投与においては 50% 前後であったが、Peg-IFN α -2b と ribavirin の併用療法 24 週投与では、ウイルス排除率は国内臨床試験では 88% であった。

その後も ribavirin 併用療法での効果が良好との多くの報告がなされており、現時点では高ウイルス例に対しては、Peg-IFN/ribavirin 併用療法

が第一選択と考えるとよいと思われる^{4)~16)}。

II. 治療効果に寄与する要因

Peg-IFN/ribavirin 併用療法を行った場合に、根本的目標は、ウイルス排除である。しかしながら、すべての症例でウイルスが排除できるわけではない。ウイルス排除に寄与する要因につき検討したところ、それは大きく、ウイルス側要因、宿主側要因、治療側要因の三つに分けて考えられる。

ウイルス側要因のなかでは、ウイルスのコア蛋白において、70 番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸、91 番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに変異している場合には治療効果が不良であるということが判明してきた¹⁷⁾。また、ウイルスの量に関しては、Peg-IFN/ribavirin 併用療法ではウイルスが非常に多い量であっても、少ない量の群に比し有意差はないというような結果であった。ただし、治療開始から 2 週間以内に HCV-RNA 量が 1/100 以下となった症例では効果は良好であるとの報告がなされている¹⁸⁾。また、宿主側要因では LDL コレステロールが低すぎるような症例、高齢症例、女性症例、あるいは合併症として糖尿病をもっているような症例では治療効果が不良であるとの報告もある。さらに治療要因では、ribavirin の血中の濃度が低すぎる場合には、治療効果が不良である^{7),8)}。したがって、これらの要因を事前にチェックあるいは、修正できるものは修正してから治療に入る必要性もあると考えられる。

表 1 IFN/ribavirin 併用療法の効果

Author	治療法	症例数	SVR(総数) (%)	SVR(genotype 1 のみ) (%)
Poynard (ヨーロッパ)	IFN 単独	281	19	
	Ribavirin 併用療法	281	43	
McHutchison (米国)	IFN 単独	225	13	7
	Ribavirin 併用療法	228	38	28

III. トランスアミナーゼ正常例に対する IFN 投与

・トランスアミナーゼ正常例に対しては、従来 IFN 投与は行わないことが多かったが、トランスアミナーゼが正常であっても年率 5～10% 前後でトランスアミナーゼの上昇がみられ、また長期的にみると 70～80 歳になって肝癌が発症する例も存在する。また、70 歳代になって症状が進展した際に治療を開始しようとしても、治療を行うには高齢化しており、治療を断念せざるをえない場合も多い。

そこで 50 歳代ないし 60 歳前後の、抗ウイルス治療に十分耐えられる年齢で治療が導入されることが考慮されるようになってきた。その効果であるが、Peg-IFN/ribavirin 併用療法は、トランスアミナーゼ異常例と比べてほぼ同等の治療効果が期待されるとの報告が多い¹⁹⁾。したがって、高齢化に至る以前に Peg-IFN/ribavirin 併用療法を行うのも一法と考えられる。

IV. トランスアミナーゼ正常化を目指した IFN/ribavirin 効果

Peg-IFN/ribavirin 併用療法は、1b 高ウイルス量症例では治療開始より 3 カ月時点で約 50%、6 カ月の時点で約 75% の症例で血清学的なウイルスの排除がみられる。逆にいえば約 25% の症例では HCV-RNA が陽性のままであるということであり、これらの症例に対し治療を継続するか否かということが一つの問題である。

現時点では Peg-IFN/ribavirin 併用療法開始 24 週の時点で、ウイルスが陰性化しないような症例でも、トランスアミナーゼの正常化がみられていればこの IFN 服用方法を継続し、48 週までもつていくと治療終了後のトランスアミナーゼの正常化が長期に持続することが判明してきた。

V. Peg-IFN/ribavirin 併用の長期投与での効果

Peg-IFN/ribavirin 併用療法は、genotype 1b の高ウイルス量例であっても 12 週未満で血清ウイルス RNA が陰性化すれば、48 週投与でも十分ウイルス排除が期待できる。すなわち、国内第 II 相臨床試験では 12 週までに血清 HCV-RNA の陰性化がみられた例では SVR は 74.3% (202/272) と高率であった。しかしながら、12 週を超えて 24 週で HCV-RNA が陰性化したような症例では、48 週で治療を中止すると SVR は 39% (32/82) にとどまった。このように HCV-RNA が 12 週を超えてから陰性化した症例に対し併用療法を長期的に使用した場合に、治療効果を上げられるかが問題である。

当院では現時点では、12 週を超えて 24 週で HCV-RNA が陰性化したような症例で、72 週まで治療を継続した際の SVR は 63.6% (7/11) にとどまった。このように、HCV-RNA が 12 週を超えて陰性化したような症例には、72 週などの、より長期的な治療継続が必要と思われる。

VI. 安全性

IFN は生理活性を有するサイトカインに属し、C 型肝炎ウイルス量の増殖を抑えると同時に生体内で種々の副作用を呈する。IFN 単独療法の際も副作用がみられ、その投与中に数%～10% 台の症例が副作用により治療を断念せざるをえない状況であった¹⁹⁾。一方、Peg-IFN/ribavirin 併用療法においては、ribavirin が加わったためにより重篤な副作用がしばしば認められる。その代表的副作用を表 2 にまとめて示す。

Peg-IFN/ribavirin 併用療法は IFN 単独療法に比し、貧血をきたしやすく、高齢者での脱落例が多く、皮疹・間質性肺炎などが多い。さらにこの併用療法においては、糖尿病あるいは高血圧の合併症がある高齢の患者に治療を行った場合には、脳出血などの合併に懸念する必要がある^{20)~22)}。また、一部の症例では、KL6 の増加が認めら

表2 IFN(ないし Peg-IFN)/ribavirin 併用療法での副作用の程度

IFN α -2b ないし Peg-IFN α -2b と ribavirin の投与を受けると多くの患者で副作用が認められる。代表的副作用には次のようなものがある。(国内臨床試験時の 269 例のデータ)

1. インフルエンザ様症状：発熱(95.9%)，全身倦怠感(93.7%)，頭痛・頭重感(90%)，悪寒(32%)など
2. 精神神経系：不眠(66.5%)，めまい(40.5%)，抑うつ(13.4%)，易刺激性(12.6%)，耳鳴(6.3%)，注意力障害(5.9%)，気分不快(5.6%)，5%未満の副作用としては眠気，異常感，気分低下，健忘，不安，耳閉，意識障害，難聴，感情不安定，失神，心身症，そう状態，圧迫感，過眠，活動低下，構語障害，自殺企図，自律神経失調，神経過敏，大脳萎縮，知覚過敏・減退，聴覚過敏，判断力低下，片頭痛
3. 血液：リンパ球減少(96.7%)，白血球減少(96.7%)，顆粒球減少(73.4%)，好中球減少(88.8%)，ヘモグロビン減少(87.4%)，赤血球減少(81%)，ヘマトクリット減少(79.7%)，網状赤血球増多(72.5%)，血小板減少(46.1%)，リンパ球増多(33.1%)，好塩基球増多(27.1%)，網状赤血球減少(25.3%)，好酸球増多(19.7%)，好中球増多(18.2%)，貧血(8.2%)，5%未満の副作用としては白血球増多，赤血球増多，ヘマトクリット増加，ヘモグロビン増加，骨髄抑制，出血傾向
4. 肝臓：ビリルビン血症(41.3%)， γ GTP 上昇(17.1%)，GOT (AST) 上昇(16.7%)，LDH 上昇(16.0%)，GPT(ALT) 上昇(14.9%)，5%未満の副作用としてAL-P 上昇，脂肪肝，肝血管腫
5. 腎臓：膀胱炎(6.3%)，頻尿(5.2%)，5%未満の副作用として排尿障害，血尿，蛋白尿，尿路結石，濃縮尿，BUN・クレアチニン上昇，クレアチニン減少，神経因性膀胱，腎結石，尿失禁，尿変色，膀胱不快感
6. 循環器：頻脈(21.2%)，潮紅(20.1%)，胸痛(12.3%)，浮腫(四肢・顔面)(5.9%)，血圧上昇(5.2%)，5%未満の副作用として末梢性虚血，血圧低下，心房細動，静脈瘤，蒼白，虚血性脳血管障害
7. 消化器：食欲不振(84%)，悪心・嘔吐(58.4%)，腹痛(55.4%)，下痢(36.8%)，口内・口唇炎(26.8%)，便秘(22.7%)，胃不快感(16.7%)，口渴(15.6%)，歯髄・歯周・歯肉炎(8.9%)，消化不良(8.6%)，歯痛(7.1%)，腹部不快感(6.3%)，舌炎(5.9%)，5%未満の副作用として胃炎，痔核，口腔内不快感，腸管機能異常，おくび，血便，鼓腸放屁，歯の異常，腸炎，排便異常など
8. 皮膚：脱毛(68%)，掻痒(60.2%)，発疹(56.9%)，皮膚乾燥(19.7%)，湿疹(15.6%)，紅斑(10.8%)，湿疹(16.2%)，白癬(6.3%)，皮膚炎(5.9%)，5%未満の副作用として爪の異常，紫斑，蕁麻疹，接触性皮膚炎，過角化，皮膚潰瘍など
9. 神経・筋：関節痛(75.8%)，筋肉痛(69.9%)，背部・腰部痛(38.3%)，感覚異常(17.1%)，筋痙直(14.5%)，四肢痛(7.4%)；5%未満の副作用として頸部痛，神経痛，肋骨痛，振戦，疼痛，筋硬直，関節炎，腫脹など
10. 呼吸器：上気道炎(47.2%)，咳嗽(29%)，呼吸困難(25.7%)，喀痰増加(12.3%)，鼻出血(11.2%)，鼻漏(7.8%)，5%未満の副作用として鼻炎，鼻閉，くしゃみ，鼻乾燥，嗄声，鼻道刺激感，扁桃炎，咽頭紅斑，咽頭腫脹など
11. 眼：角膜・結膜炎(9.3%)，眼痛(6.7%)，霧視(6.7%)，網膜滲出物(6.3%)，網膜出血(5.9%)，眼精疲労(5.2%)，5%未満の副作用として眼掻痒感，眼充血，視覚異常，網膜症，眼の違和感，眼瞼炎，眼瞼浮腫，硝子体浮遊物，眼瞼紅斑，視力低下，麦粒腫，網膜裂孔，羞明など
12. 投与部位(注射部反応)：紅斑(40.1%)，掻痒(24.5%)，発疹(8.2%)，疼痛(7.8%)，腫脹(5.6%)，5%未満の副作用として熱感，炎症，硬結，出血，皮膚炎など
13. その他：甲状腺機能異常(38.3%)，味覚障害(26.8%)，体重減少(21.2%)，CRP 上昇(19.3%)，疲労(11.2%)，感染症(10.8%)，多汗(7.4%)，高血糖(5.9%)，5%未満の副作用として花粉症，高尿酸血症，高蛋白質血症，嗅覚異常，リンパ節炎，処置後局所反応，単純疱疹，外耳炎，中耳炎，血中コレステロール増加，月経異常，創傷治癒遅延，带状疱疹，低アルブミン血症，冷汗など

表3 IFN(ないし Peg-IFN)/ribavirin 併用療法での重大な副作用と対策

1. 間質性肺炎(5%未満), 肺線維症, 肺水腫(頻度不明): 咳, 呼吸困難などが現れた場合には, ただちに担当医に連絡させる。
2. 抑うつ(5%以上), 自殺企図(1%未満): 不眠, 不安, 焦燥感が現れた場合には, ただちに担当医に連絡させる。
3. 貧血[赤血球減少 250万/mm³未満(5%未満), ヘモグロビン減少 8 g/dl 未満(5%未満), ヘモグロビン減少 8以上 9.5 g/dl 未満(5%以上), ヘモグロビン減少 9.5以上 11 g/dl 未満(5%以上)]: 定期的に血液検査を施行する。
4. 無顆粒球症(頻度不明), 白血球減少 2,000/mm³ 未満(5%以上), 顆粒球減少 1,000/mm³ 未満(62.1%): 定期的に血液検査を施行する。
5. 血小板減少 50,000/mm³ 未満(5%未満): 定期的に血液検査を施行する。
6. 再生不良性貧血(頻度不明), 汎血球減少(頻度不明)
7. 意識障害(5%未満), 痙攣, 見当識障害, せん妄, 錯乱, 幻覚, 妄想, 昏迷, 攻撃的行動, 統合失調症様症状, 痴呆様症状[とくに高齢者], 興奮(頻度不明), 失神, そう状態, 難聴(5%未満)
8. 自己免疫現象(頻度不明)によると思われる症状, 徴候の増悪または発症など[甲状腺機能異常, 肝炎, 溶血性貧血, 潰瘍性大腸炎, 関節リウマチ, インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪または発症など]
9. 糖尿病(5%未満)
10. 重篤な肝障害(頻度不明)
11. 急性腎不全などの重篤な腎障害(頻度不明)
12. ショック(頻度不明)
13. 心筋症, 心不全, 心筋梗塞, 狭心症(頻度不明)
14. 不整脈(5%未満): 心室性不整脈, 高度房室ブロック, 洞停止, 高度徐脈, 心房細動など
15. 消化管出血(下血・血便等)(5%未満), 消化性潰瘍(頻度不明), 小腸潰瘍, 虚血性大腸炎(5%未満)
16. 呼吸困難, 喀痰増加(5%以上)
17. 脳出血(頻度不明)
18. 脳梗塞(頻度不明)
19. 敗血症(頻度不明)
20. 網膜症(5%未満)
21. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明)
22. 横紋筋融解症(頻度不明)

れている。併用療法にみられる重篤な副作用とその対策を表3に示している。

これら副作用でとくに注目すべきは, 65歳以上でヘモグロビン(Hb)が13 g/dl以下で治療開始した場合には, 80%の例でPeg-IFNないしribavirinの減量が必要であったと報告されている。Iwasakiら³⁾も併用療法は, 高齢とくに60歳以上ではその脱落率が高いと報告している。

いずれにせよ, 高齢で糖尿病, 高血圧など合併症があるような症例, 貧血などのあるような症例では, 治療に注意する必要がある。

文 献

- 1) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432
- 2) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492
- 3) Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, et al: Limitation of

- combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006 ; 43 : 54-63
- 4) Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al : Randomised, double-blind, placebo controlled trial of interferon alpha 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998 ; 351 : 83-87
 - 5) Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al : Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 961-966
 - 6) McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, et al : The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1317-1323
 - 7) Tsubota A, Akuta N, Suzuki F, et al : Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon alfa-2b and ribavirin therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high pretreatment viral load. *Intervirology* 2002 ; 45 : 33-42
 - 8) Tsubota A, Hirose Y, Izumi N, et al : HCV-RNA pharmacokinetics of ribavirin in combined interferon-alpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 55 : 360-367
 - 9) Khakoo S, Glue P, Grellier L, et al : Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C : assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 563-570
 - 10) Lertora JJ, Rege AB, Lacour JT, et al : Pharmacokinetics and long-term tolerance to ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1991 ; 50 : 442-449
 - 11) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al : Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1666-1672
 - 12) Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al : A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001 ; 34 : 395-403
 - 13) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-965
 - 14) Nomura H, Kashiwagi Y, Nakashima H, et al : Efficacy of prolonged treatment following combination with ribavirin and interferon for chronic hepatitis type C : A pilot study. *Hepatol Res* 2005 ; 31 : 211-216
 - 15) Kumada T, Toyoda H, Honda T, et al : Treatment of chronic hepatitis C with interferon alone or combined with ribavirin in Japan. *Intervirology* 2006 ; 49 : 112-118
 - 16) Iino S, Tomita E, Kumada H, et al : Impact of daily high-dose IFN alpha-2b plus ribavirin combination therapy on reduction of ALT levels in patients with chronic hepatitis C with genotype 1 and high HCV RNA levels. *Hepatol Res* 2005 ; 23 : 88-94
 - 17) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al : Predictive factors of early and sustained responses 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
 - 18) Nagaki M, Imose M, Naiki T, et al : Prospective study on early virologic response to treatment with interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. *Hepatol Res* 2005 ; 33 : 285-291
 - 19) Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al : Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996 ; 25 : 283-291
 - 20) Jarvis SM, Thorn JA, Glue P : Ribavirin uptake by human erythrocytes and the involvement of nitrobenzylthioinosine-sensitive(es)-nucleoside transporters. *Br J Pharmacol* 1998 ; 123 : 1587-1592
 - 21) Van Vlierberghe H, Delanghe JR, De Vos M, et al : Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 911-916
 - 22) Takaki S, Tsubota K, Hosaka T, et al : Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 668-673

Annual Review

消化器

編集 | 林 紀夫 大阪大学教授
日比 紀文 慶應義塾大学教授
上西 紀夫 東京大学教授
下瀬川 徹 東北大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation JAMA
Lancet Endocr Rev Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg Gastroenterology
Cell J Natl Cancer I
Nature Annu Rev Neurosci
Annu Rev Immunol

中外医学社

2007

Annual Review ^{しょうかき} 消化器 2007 ©

発行 2007年 1月30日 初版 1刷

編集者 林 紀夫
日比 紀夫
上西 紀夫
下瀬川 徹

発行者 株式会社 中外医学社

代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62

電話 03-3268-2701 (代)

振替口座 00190-1-98814 番

印刷 / 東京リスマチック (株) < KO・YT >

製本 / 田中製本 (株) • Printed in Japan

JCLS < (株) 日本著作出版権管理システム委託出版物 >

ISBN978-4-498-14016-5

5. 肝発癌予防

虎の門病院肝臓科部長 池田健次

虎の門病院副院長 熊田博光

key words hepatocellular carcinoma, interferon, lamivudine, hepatitis C, hepatitis B, retinoid, vitamin K₂

動 向

肝細胞癌が慢性肝疾患を基礎病変として発生することは広く知られており、これら肝癌の高危険群を把握するとともに、発癌抑制に向けての治療の試みがわが国を中心になされてきた。現在、ウイルス性肝疾患を主体とする肝発癌抑制目的に積極的に行われている治療としては、(1) 抗ウイルス療法、(2) 脂溶性ビタミンとその誘導体であり、最近ではコーヒー飲用が話題になっている。

A. インターフェロンによるC型肝炎の発癌抑制

インターフェロンによりC型肝炎ウイルス関連肝癌発生を抑制できるという報告は1999年以來、堅調に出版されている。これまでは、発癌との関連を述べた論文は全てインターフェロン単独治療であったが、リバビリン併用治療による発癌抑制の論文が出だした。Azzaroliら¹⁾は、インターフェロン単独療法の治療歴のある101例の肝硬変についてprospectiveな観察を行った。すなわち、41例はインターフェロン単独治療のあと経過観察のみとし、他の60例は生検肝組織のAgNOR染色増殖indexにより2群に無作為化し、

インターフェロン+リバビリン群(30例)と無治療群(30例)に分けてその後の発癌率を検討した。肝癌発癌は、経過観察群41例中2例、IFN+リバビリン30例中0例、無治療群30例中9例に発癌したとし、インターフェロン+リバビリン併用群と無治療群の無作為化比較試験では、生存率にも有意差($P < 0.003$)がみられたとした。本研究では症例数の上で信頼性がやや劣るものの、肝細胞のAgNOR増殖indexがインターフェロンにより有意に低下($P < 0.001$)することも示しており、インターフェロン+リバビリン治療の作用機序を示唆するデータも示している。

Ikedaら²⁾は、HCVの駆除に至らないものの生化学的著効 biochemical response (BR) が得られると発癌率が低くなることを示す一方、インターフェロン治療を行った群全体でも、無治療群に比して発癌率が有意に低下することを多変量解析で示した。これによると、ウイルス排除群 sustained virological response (SVR) での発癌ハザードは0.10 (95%信頼限界0.03~0.30, $P < 0.001$)、BR群での発癌ハザードは0.12 (95%信頼限界0.04~0.35, $P < 0.001$)に低下した。また有意水準には達しないもののNRでも発癌ハザードが0.57 (95%信頼限界0.13~2.56, $P =$

0.46) に低下し、インターフェロン治療を行った集団全体としてみても発癌率が低下する (ハザード比0.42, 95%信頼限界0.29~0.61, $P < 0.001$) ことが初めて示された。同様に, Saitoら³⁾ はインターフェロンでウイルス排除ができなかった症例を retrospective に研究し, インターフェロンを長期に使用した既往のある症例で発癌抑制できていたことを示した。また, Akutaら⁴⁾ もインターフェロン単独治療を行った症例のうち, 繰り返しインターフェロン治療を試みた症例で発癌率が低下し, 生存率も高まることを示し, インターフェロン治療の発癌予防に寄与する位置づけがさらに明らかとなった。

肝癌発癌後のインターフェロン治療についても報告がされている。Nishiguchiら⁵⁾ は, 従来から行っていたC型肝炎関連肝細胞癌の根治切除後にインターフェロンを無作為化して投与する研究の104週までの長期経過観察を報告している。全体で30例のうちインターフェロン治療の行われた15例では, 最終的にSVR2例, BR6例, PR (partial response: RNA消失せず, ALT改善) 5例, NR (no response: RNA消失せず, ALT改善せず) 2例が得られているが, インターフェロン投与群全体では再発抑制傾向は続いており ($P = 0.065$), 生存率延長にも寄与している ($P = 0.041$) としている。インターフェロン治療群で発癌率が無治療群と接近しているのは, 治験終了に伴いインターフェロン投与が終了したためであると考えられる。Sakaguchiら⁶⁾ は, ラジオ波凝固療法で根治治療した肝癌症例について長期低用量間歇インターフェロン治療を行った retrospective な研究を報告している。インターフェロン $\alpha 2b$ を間歇投与した24例では, 非投与の33例に比し, 再発率は低下した ($P = 0.01$) が, 生存率に関しては差がないとしている。いずれの論文も, 肝癌発生後でもインターフェロンを投与すれば再発抑制に寄与できることを示している。

B. 抗ウイルス薬によるB型肝炎発癌の抑制

Sunら⁷⁾ は, 根治的治療を行ったB型肝炎ウイルス関連肝細胞癌に対して, インターフェロン治療を行い, インターフェロンが再発抑制に寄与することを初めて示した。上海の彼らは, 236例の肝切除施行B型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌をIFN α 治療群 (500万単位・週3回, 18カ月) と無治療群に無作為割付けして, 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。解析はintention-to-treat (ITT) により行われている。無作為化は良好に行われており, 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, インターフェロン群63.8カ月, 無治療群38.8カ月であり, 治療群の生存期間は有意に長かった ($P = 0.0003$)。また無再発生存期間の中央値は, それぞれ31.2カ月・17.7カ月で, 治療群の方が長い傾向にあった ($P = 0.142$)。彼らは, インターフェロン治療群では, 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。

Ikedaら⁸⁾ は, 発癌抑制の目的でインターフェロンを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, この論文ではretrospective cohort studyで, B型肝炎硬変に対してインターフェロン治療を行う際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。

Liawら⁹⁾ が, 651例の線維化進行B型慢性肝炎疾患例に対して無作為比較試験でラミブジンを使用した成績は, N Engl J Med誌に報告され, すでによく知られている。この論文では, 症例を436例のラミブジン治療, 215例の無治療群の2:1割付けとし, 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%はアジア人、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、中間解析の結果をふまえ32.4カ月で治験終了となっている。エンドポイントの内訳のうち、肝癌発症率はラミブジン群3.9%、無治療群7.4%で、治療群で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¹⁰⁾で、retrospective cohort study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2795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2138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cohort的研究で肝癌発癌数をみると、ラミブジン群では4例(1.1%)発癌し、年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン群では50例(13.3%)に発癌がみられ、その年率発癌率は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での発癌率が低かった(log-rank test, $P<0.001$)。著者らは、retrospective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のの、経口抗ウイルス薬の発癌抑制効果を明らかにしたとしている。

Jangら¹¹⁾は、肝動脈化学療法を行っているB型肝炎ウイルス関連肝癌に対してラミブジン投与の無作為化比較試験を行った。彼らが本来行った治験の目的は、化学療法中に起こるB型肝炎ウイルスの再増殖を事前に抑え込むことで有害事象を予防することにあつた。73例の連続肝癌症例に対する肝癌治療としてエピルピシン $50\text{mg}/\text{m}^2+$

シスプラチン $60\text{mg}/\text{m}^2$ + リピドール動注を毎月行い、これら症例をラミブジン群(100mg内服)と無治療群に無作為割付けした。観察期間内に無治療群では11例(29.7%)がB型肝炎ウイルスの再増殖をきたしたのに対し、ラミブジン群では1例(2.8%)のみであり、予防的ラミブジンにより肝炎ウイルス再増殖は有意に抑制できた($P=0.002$)。さらに無治療群では、肝炎全般($P=0.021$)、高度の肝炎($P=0.035$)ともにラミブジン群より高率であった。多変量解析では、chemolipiodolization治療を行ったB型肝炎関連肝癌においては、HBV DNAが 10^4 コピー/ml以上であることが唯一のウイルス再増殖に寄与する要因であった。本研究では、ラミブジン投与により肝炎抑制・生存率延長に役立つとしているが、肝癌無再発生存率、全体生存率に関しては言及されていない。長期経過観察が可能であれば(肝癌の短期再発例が多くなければ)、発癌に直結するHBV DNAの要因を抑制しているので、再発を含めた予後についても結果に期待が持たれる。

C. ビタミンによるC型肝炎発癌抑制

Takaiら¹²⁾は、1996年から1999年まで同研究グループが発表していた肝癌症例に対する非環式レチノイドの無作為化比較試験(48週間投与)の研究期間を延長した報告をしている。レチノイド投与終了後151週、合計199週後までの観察期間で肝癌根治治療後の再発率低下に加え、AFP-L3分画低下・PIVKA II低下をもたらししており、その有用性を再度強調している。有効例でもALT低下効果がみられないことより、レチノイドの癌予防効果は壊死炎症反応を抑える作用ではなく、immunopreventive agentとして働くことを推定し、肝癌の悪性クローン除去することで7年たっても効果がみられるのだろうとした。Yuanら¹³⁾は中国のpopulation-basedの研究で、

1300例についてレチノールの血中濃度を測定し、治療前のレチノール血清中濃度が高ければ肝癌発癌リスクが低くなるとした。ethyl-nitrosuriaで肝癌発癌させたマウスモデルを使用したDiBisceglieら¹⁴⁾の研究では、タモキシフェンは肝癌発癌抑制的に作用したが、レチノイド投与群では肝腫瘍の数が増加した(うち2個は血管肉腫)と報告しており、注意を要する内容と考えられる。

ビタミンK₂ (menaquinone) は細胞増殖に影響することが知られている。Habuら¹⁵⁾は、女性の肝硬変に対してビタミンK₂が骨粗鬆症予防に役立つかを検討するために無作為化比較試験を導入していたが、発癌との間に大きな差が認められたため、これを報告している。すなわち、ビタミンK₂を1日45mg投与した21例では2例にしか肝癌発癌がみられなかったのに対し、非投与の19例では9例に発癌が認められ、有意差(P=0.02)がみられた。単変量でのリスク比は0.20、多変量解析ではビタミンK₂は0.13(P=0.05)に低下していた。Kuriyamaら¹⁶⁾はcell lineを用いた実験で、ビタミンK₂, K₃, K₅はG1期関連細胞周期の分子表出を制御することで抗腫瘍作用を発揮すると述べた。さらに同研究グループはdiethylnitrosamineによるラット肝癌モデルで、ビタミンK₂とACE阻害薬(perindopril)を同時に与えて肝癌発癌と血管新生について検討した¹⁷⁾。それぞれを単独で使用するより両者を同時投与した方が肝癌発癌・血管新生を強く抑制することがわかり、両者は血管新生抑制を通じた発癌抑制に寄与するものであろうと、併用療法についてのデータも示した。

レチノイド・ビタミンK₂などと並んで、脂溶性ビタミンであるビタミンEについても発癌との関連で報告が散見された。Takagiら¹⁸⁾は83例のC型肝硬変患者にビタミンE(αトコフェロール)を使用した肝癌発癌予防が可能かどうか、無作為化比較試験を行った。αトコフェロール使用

群44例、無治療群39例での比較では、肝癌発癌率・生存率は両群で変わらないというnegative dataが示された。

D. その他の薬剤による肝癌発癌の制御

Ikedaら¹⁹⁾はインターフェロンでウイルス排除に至らなかったC型慢性肝疾患症例にグリチルリチン製剤(強力ネオミノファゲンC)の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を検討した。1249例のretrospective cohort研究で、インターフェロン無効例中、トランスアミナーゼが正常の2倍以上の高値症例でかつインターフェロン終了後2年以内に治療開始した症例について、無治療群と比較した。5年粗発癌率は、グリチルリチン製剤投与群13.3%、無治療群26.0%、10年発癌率では21.5%、35.5%であり、グリチルリチン投与群での発癌率は有意に低かった(P=0.021)。また、時間依存性比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を検討すると、肝線維化などの共変量で補正してもグリチルリチン製剤使用により発癌ハザードは0.49(95%信頼限界0.27~0.86, P=0.014)に低下することを示し、壊死炎症を抑制する肝庇護療法でも発癌抑制に役立つことを示した。

Shuqunら²⁰⁾は肝切除前にTACE(経カテーテル的化学塞栓療法)やサイモシン(thymosin)を併用すると予後が改善するかを無作為化比較試験で検討した。肝切除前にTACE+thymosin α1投与(A群, 18例)、肝切除前にTACEのみ施行(B群, 23例)、肝切除のみ(C群, 16例)の3群で比較したところ、肝癌1年再発率はそれぞれ、83.3%、87.0%、87.5%(P=0.93)で差がなかったが、再発時期の中央値はそれぞれ、7.0カ月、5.0カ月、8.0カ月(P=0.039)、生存期間の中央値はそれぞれ10.0カ月、7.0カ月、8.0カ月(P=0.002)であった。thymosin α1は再発を抑制す

ることができなかったが、再発時期遅延・生存期間延長の効果が認めたとした。

基礎実験ではいくつかの肝癌発癌抑制が報告されている。Yoshijiら²¹⁾は dinitrosuamine 誘発肝細胞癌マウスモデルで、インターフェロンにアンジオテンシン変換酵素阻害薬を組み合わせると著明にアポトーシスが増加し、VEGF (血管内皮増殖因子)・血管新生抑制も強く起こることを示し、臨床への応用可能性を示した。Leeら²²⁾は、かつて cell line で実験した FTY720 (Rac シグナル伝達系を down regulate する) を、ヌードマウスで実験した。低転移能肝細胞癌と高転移能肝細胞癌を使用した実験で、FTY720 は肝内転移を抑制することが *in vivo* でも示された。

薬剤とは異なるが、肝癌抑制に役立つ嗜好品としてコーヒーの疫学的研究が日本の研究者でなされた。まず、Inoueら²³⁾は、コーヒーを定期的に毎日飲む人は飲まない人の発癌リスクの0.49に低下するとした。コーヒー量別にみると、1日1~2杯であればリスクは0.52 (95%信頼限界 0.38~0.73), 3~4杯であれば0.48 (95%信頼限界 0.28~0.83), 5杯以上であれば0.24 (95%信頼限界 0.08~0.77) に低下した。さらに、Kurozawaら²⁴⁾は、大規模な cohort 研究を行い、コーヒーを1日1杯以上飲む日本人では発癌リスクが0.50に低下するが、これ未満の飲用では0.83であるとしている。

文献

- 1) Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, et al. Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 3099-102.
- 2) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49: 82-90.
- 3) Saito Y, Saito H, Tada S, et al. Effect of long-term interferon therapy for refractory chronic hepatitis C: preventive effect on hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 1491-6.
- 4) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 688-96.
- 5) Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology.* 2005; 48: 71-5.
- 6) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology.* 2005; 48: 64-70.
- 7) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha 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.* 2006; 132: 458-65.
- 8) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology.* 2005; 48: 29-38.
- 9) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research.* 2005; 32: 173-84.
- 11) Jang JW, Choi JY, Hyun S, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology.* 2006; 43: 233-40.
- 12) Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al. Prevention