教育講演

7. ウイルス性肝炎の治療の進歩

泉 並木

Key words : B型慢性肝炎, *de novo*肝炎, C型慢性肝炎

1. B型肝炎の治療

1) B型慢性肝炎の治療すべき症例の選択

わが国ではB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) のキャリアが1.4% 程度にみられ, ごく一部が肝硬変や肝癌へと進展する. 従来, HBe抗原のセロコンバージョンが臨床的治癒の指標と考えられていたが, 近年HBe抗原陰性でALT (alanine aminotransferase) 値が正常者にも肝発癌がみられることが明らかになった. HBe抗原が陰性化した後に, reactivationがおりHBVDNA (hepatitis B virus deoxyribonucleic acid) の上昇とともに肝硬変や肝癌への進行がみられるというB型肝炎の自然史が明らかになってきている (図1).

さらにインターフェロン (IFN) に加えて核酸アナログ内服によってHBVの増殖が抑制され, 病態の進展が防止できることが明らかになった. このような治療法の進歩によって抗ウイルス療法の対象となる症例の範囲がガイドライン上日本でも海外でも広がってきている. B型肝炎の抗

ウイルス療法は最終的に肝硬変, 肝不全への進展阻止と肝細胞癌の防止である. 多くの大規模コホート研究によって, 抗ウイルス療法が長期予後を改善することが明らかになっている.

台湾からHBs抗原陽性でHBe抗原陽性の場合にはHBe抗原陰性例よりも3倍の肝発癌リスクがあり, HBe抗原陽性であれば陰性者よりも発癌リスクが9.6倍であることが報告された¹⁾. したがってセロコンバージョンによって肝発癌が低下し治療目標として重要であることが認識された. さらにHBVDNA量が自然史に重要な指標になることが明らかになった. 未治療のHBs抗原陽性者を経過観察し, HBVDNA陰性であった場合の肝硬変への進展は338.8例/10,000人・年であったのに対し, 300 copies/ml~4 log copies/mlでは429.9例/10,000人・年になり, 4~5 log copies/mlでは774例/10,000人・年, 5~6 log copies/mlでは1,878.6例/人・年, 6 log copies/ml以上では2,498.3例/人・年となりHBVDNA量が高いほど肝硬変への移行率が高くなることが示された²⁾. HBVDNA陰性例と比較しHBVDNA量が4~5 log copies/mlで2.5倍, 5~6 log copies/mlで5.6倍,

武蔵野赤十字病院消化器科

109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational lecture: 7. Cutting edge of the treatment for viral hepatitis.

Namiki Izumi: Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Japan.

本講演は, 平成24年4月13日 (金) 京都市・みやこめっせにて行われた.

図 1. B型肝炎の自然史

6 log copies/ml以上で6.5倍となる。さらに, Chenらが肝発癌を解析したところ, HBVDNA陰性例と比較し, HBVDNAが4~5 log copies/mlでは2.3倍, 5~6 log copies/mlで6.6倍, 6 log copies/ml例で6.1倍であることが認められた(図2)³⁾。したがって高ウイルス状態であることが肝病変の進行や肝発癌に関わる因子であることが示されている。

最近HBe抗原が陰性化してHBVDNA量が4.0 log copies/ml未満でALTが正常値の非活動性キャリアでも13年の経過観察でHBs抗原陰性例よりも4.6倍の肝発癌率であることが示された⁴⁾。このことからALT値が正常であってもHBVDNAが陽性の場合には肝硬変への進展や肝発癌リスクがあると考えられる。

データマイニング法を用いてわれわれの施設でのB型慢性肝炎の通院症例391例を解析すると, 多変量解析で年齢が40歳以上であること, HBVDNA量が4.0 log copies/ml以上, 血小板数が15万/ μ l以下であることが, 肝発癌のリスクとしてあげられた。AST (aspartate aminotransferase) の値は肝発癌予測にはいってこず,

HBVDNA量がわが国においても重要と考えられた。

2) インターフェロン (IFN) による肝発癌防止

(1) 効果

HBe抗原陽性のB型慢性肝炎ではIFNによってセロコンバージョンが得られるのは約20~30%前後に過ぎないが, 治療終了後も80%以上の例でセロコンバージョンが持続する。IFNによる肝発癌抑止効果については一致した結果が得られていない。無作為比較によるIFNの肝発癌抑止効果はその有用性を証明できなかった⁵⁾。これは症例数が少なかった影響がある。一方, 背景をマッチさせたケースコントロール研究では, IFN治療例で肝発癌が有意に低下していた⁶⁾。IFNによる肝発癌抑止効果についての11の論文のメタ解析が報告されている⁷⁾。それによると, IFN治療1,006例から肝癌は52例, 非IFN群の1,076例からの肝癌が126例みられ, IFN治療によって肝発癌が有意に抑制されていた⁷⁾。さらにMiyakeらの8つの論文のメタ解析では, IFNによる肝発癌抑止効果はアジア人, 非治療例の発癌率が10%以上, HBe

No. at Risk

Baseline HBV DNA Level, copies/mL

≥ 1 Million	627	621	611	604	593	582	571	561	550	541	528	513	499	414
100000-999999	349	346	342	338	333	327	321	317	310	304	302	294	288	228
10000-99999	643	637	633	633	627	625	622	615	609	606	597	588	586	490
300-9999	1161	1155	1146	1139	1137	1131	1129	1123	1119	1113	1102	1091	1082	879
<300	873	865	862	854	850	845	836	826	823	819	814	807	802	720

図 2. B型肝炎におけるHBVDNA量別肝発癌率 (文献3より引用)

抗原陽性が70%以上含まれる対象であった⁸⁾。肝硬変例では7論文のメタ解析が行われ、IFN投与例では非投与例と比較して肝発癌の低下が認められた⁹⁾。最近、Sungらは12論文のメタ解析を行い、IFN治療1,292例から肝発癌が59例(4.6%)であり、非治療1,450例の肝発癌が131例(9%)であったため、IFN治療によって発癌リスク比が0.66に低下すると報告した^{10~20)}(表1)。この中でサブ解析を行うと肝硬変での抑制率が高く(11.6% vs 21.5%)、肝硬変でない場合にはIFN治療群での肝発癌率が0.9%、非IFN群では1.1%で有意差がみられなかった。したがって、IFNによる肝発癌抑制効果は、肝硬変などの発癌

リスクが高い症例において顕著にみられる²¹⁾。

3) 核酸アナログによる肝発癌防止効果

核酸アナログはHBVを排除するのではなく増殖抑制効果が作用の主体である。そこで長期内服によって肝病変の進展や肝発癌が防止できるか否かが重要なポイントとなる。

Liawらは無作為比較試験を行いB型肝炎硬変651例を対象としてラミブジンの長期効果を解析した²²⁾。その結果、ラミブジン内服によって肝機能の悪化を抑制し、ラミブジン非投与例での肝発癌率は7.4%であったのに対し、ラミブジン投与例では3.9%に低下していることを示した。これは世界で最初に核酸アナログ投与によって肝癌

表 1. B型慢性肝炎におけるインターフェロン（IFN）による肝発癌抑制効果のメタ解析（文献 10, 11 による）

	インターフェロン (n/N)	コントロール (n/N)	観察期間 (年)	リスク比	95%信頼区間
Fattovichら (1997) ¹¹⁾	4/40	6/50	7.2	0.83	0.25 ~ 2.75
Krogsgaardら (1998) ¹²⁾	2/210	1/98	4.7	0.93	0.09 ~ 10.17
Benvegnaら (1998) ¹³⁾	1/13	7/24	6	0.26	0.04 ~ 1.92
IIHCSG (1998) ¹⁴⁾	8/49	18/97	5.8	0.88	0.41 ~ 1.88
Ikedaら (1998) ¹⁵⁾	10/94	51/219	7	0.46	0.24 ~ 0.86
Di Marcoら (1999) ¹⁶⁾	2/109	6/193	7.8	0.59	0.12 ~ 2.87
Mazzellaら (1999) ¹⁷⁾	1/33	2/31	7.2	0.47	0.04 ~ 4.92
Yuenら (2001) ¹⁸⁾	6/208	0/203	8.9	12.69	0.72 ~ 223.8
Tangkijvannichら (2001) ¹⁹⁾	2/67	9/72	5	0.24	0.05 ~ 1.07
Papatheodoridisら (2005) ²⁰⁾	17/209	15/195	6	1.06	0.54 ~ 2.06
Truongら (2005) ²¹⁾	1/27	0/35	6.5	3.86	0.16 ~ 91.2
Linら (2007) ²²⁾	5/233	16/233	6.5	0.31	0.12 ~ 0.84
全体	59/1,292	131/1,450		0.66	0.48 ~ 0.89

表 2. B型慢性肝炎におけるラミブジンによる肝発癌抑制効果のメタ解析（文献 10, 11 による）

Liawら (2004) ²²⁾	17/436	16/215	2.7	0.52	0.27 ~ 1.02
Matsumotoら (2005) ²³⁾	4/377	50/377	2.7	0.08	0.03 ~ 0.22
Papatheodoridisら (2005) ²⁴⁾	5/201	15/195	3.8	0.32	0.12 ~ 0.87
Yuenら (2007) ²⁵⁾	1/142	3/124	3.8	0.29	0.03 ~ 2.76
Eunら (2007) ²⁶⁾	5/111	36/111	4.4	0.14	0.06 ~ 0.34
全体	32/1,267	120/1,022		0.22	0.10 ~ 0.50
サブ解析					
肝硬変	17/436	71/317		0.17	0.04 ~ 0.79
非肝硬変	9/488	31/386		0.21	0.10 ~ 0.47

の発生が抑制されることを示したものである。

日本で後ろ向きに多施設共同研究が行われ、患者背景をマッチさせたケースコントロール研究によって、77 例のラミブジン投与例の肝発癌は年率 0.4% であり、非投与のコントロール群の年率 2.5% に比較して有意に肝癌を抑制していた²³⁾。

5 つの論文のメタ解析ではラミブジン投与群 1,267 例の肝発癌は 32 例（2.5%）で、非投与群 1,022 例からの肝発癌は 120 例（11.7%）であり、ラミブジン投与によって発癌リスクが 0.22 に低下している^{10, 22~26)}（表 2）。エンテカビルでも同様と考えられるが成績を集積する必要がある。

2. B型肝炎の再活性化

従来B型肝炎ウイルスに感染し急性肝炎を発症した後は、ウイルスは排除されたと考えられていた。しかし、最近一度感染したHBVは完全に排除されずcccDNA（covalently closed circular DNA）の形で肝細胞核内に残存していることが明らかになった。通常HBs抗原消失後にHBVの増殖は起こらないが免疫抑制下ではHBVの再増殖がおり肝炎が生じる。この肝炎を*de novo* B型肝炎と呼んでいる。

医療の進歩によって化学療法や免疫抑制療法

図 3. *de novo* B型肝炎の早期発見のためのガイドライン (文献 26 より引用)

を行う機会が増加し、この際に再活性化による B型肝炎が増える傾向がある。再活性化した場合に肝炎が重症化し致死性になる場合があり、多くの診療科で注意を要する。とくにリツキシマブを含む化学療法や移植で高頻度に見られる。生物製剤を投与する際にもみられるため、厚生労働省研究班によるガイドラインが示されている²⁶⁾(図 3)。悪性リンパ腫に対する R-CHOP療法後の*de novo* B型肝炎の予防では HBVDNA の定期測定による早期発見が有用であり、慢性関節リウマチや Crohn 病で生物製剤を投与する場合などでも、このガイドラインに準拠した対策が必要である。

HBキャリアでは HBV の再活性化予防には核酸アナログの投与が推奨されている。アメリカ肝臓学会が 2007 年に発表した B型肝炎のガイドラインでは化学療法や免疫抑制療法開始前より投与を開始し、治療中や終了後しばらくは継続して内服することが推奨されている。

3. C型肝炎の治療

1) わが国における現状

わが国では年間約 3 万 4 千人が肝臓で死亡しているが、原発性肝臓癌の 99% は肝細胞癌であり、肝細胞癌の 70~75% は C型肝炎が原因である。C型肝炎治療の最終目標は肝臓癌の抑止とそれによってもたらされる生命予後の改善であり、そのためにはインターフェロンを中心とした抗ウイルス療法による C型肝炎ウイルス (HCV) の排除が最も基本である。しかし、未だ HCV の持続感染を完全に制御することは困難で、さらにわが国では高齢者や線維化進展例が多いなど他の先進国にない特有の問題もあり²⁷⁾、肝臓癌を抑止して疾患を完全に克服するには至っていない。わが国の現状を考慮した、発癌抑止をめざした C型肝炎対策が重要である。

2) これまでの標準治療と難治要因

わが国で C型慢性肝炎の約 70% を占める HCV 遺伝子型 (ゲノタイプ) 1b は IFN に抵抗性を示し

ウイルス排除 (sustained virological response : SVR) を得ることが困難である。2004 年からペグIFN・リバビリン併用療法が導入され、約 50% の症例でSVRが得られるようになった。しかし、わが国におけるC型肝炎は、1) 高齢者が多い、2) 線維化進行例が多い、3) 発癌率が高いなど欧米と異なる特徴がみられ、また難治例における治療成績は満足できるものではない。最近、genome-wide association study (GWAS) を用いた宿主遺伝子の網羅的解析により、ヒト 19 番染色体上に存在しIFN λ をコードするIL (interleukin) 28B近傍の一遺伝子多型 (SNP) とペグIFN α ・リバビリン併用 48 週投与におけるウイルス学的治療効果との関連が明らかとなった^{28, 29)}。当院におけるIL28B SNP (rs8099917) のゲノタイプ頻度を検討すると、C型慢性肝疾患 865 例中メジャー・ホモ接合体TT(メジャー・タイプ)が73.1% で、ヘテロ接合体TGとマイナー・ホモ接合体GGのいわゆるマイナー・タイプはそれぞれ 25.3%, 1.6% であった。ゲノタイプ 1b 型の症例のペグIFNとリバビリン併用によるウイルス学的治療効果を検討すると、IL28Bメジャー・タイプでは 54% がSVRとなるのに対して、IL28Bマイナー・タイプではわずか 16% がSVRであり、反対に 54% が治療中にHCV RNA の陰性化が得られないnon-virological responder (NVR) であった。IL28Bマイナー・タイプはNVR と極めて強い関連があった。

SVRに寄与する治療前因子を解析すると、宿主因子としてはIL28Bメジャー・タイプの他は男性、軽度線維化、LDL (low density lipoprotein) コレステロール非低値が、ウイルス側因子としては、ISDR (interferon sensitivity determining region) が非野生型や低ウイルス量が有意な独立因子であった。HCV RNA の陰性化が 12 週目以降に遅延する場合には、ペグIFN α とリバビリン併用治療を 72 週間に延長することが推奨される。

3) テラプレビルを含む 3 剤併用療法

わが国における臨床試験の結果でプロテアー

ゼ阻害薬であるテラプレビルとペグIFN α およびリバビリンとを 3 剤で 24 週間併用することにより、未治療例でSVR率 73% と良好な成績が得られ、既治療例においては、前回再燃例ではSVR率は 88% と高率であるが、前回無効 (NVR) 例では 34% であった(図 4)。従って、本 3 剤併用療法では、前治療におけるウイルス反応性が治療効果予測に極めて重要である。副作用としては貧血と皮疹が報告され、治療中の貧血モニターと薬剤投与量の調節やステロイド系外用薬および皮膚科医との連携が必須である。

Akutaらによるとテラプレビルを含む 3 剤併用療法の治療効果について、IL28B SNPとHCV コア変異やISDR変異などのウイルス因子も含めて解析し、IL28Bメジャー・タイプの症例ではHCVコア変異やISDR変異に関らずSVR率は84% (31/37) と高いが、IL28Bマイナー・タイプの症例では 28% (8/29) と有意に低率で、とくにHCV コア変異を認める症例ではSVR率が 12% (2/17) と極めて低率であった³⁰⁾。高齢者や線維化進展例の多いわが国においてIL28Bマイナー・タイプの症例に対しどのような治療戦略を立てていくか、ウイルス学的治療効果とともに副作用や今後の交差耐性の問題も含めて、対策を講じる必要がある。

4) 新薬開発の現状

テラプレビルはその構造上、基質であるペプチド類似の非環状型 (acyclic, linear type) に分類されるが、大環状型 (macrocytic type) のプロテアーゼ阻害薬も最近開発が進み、それぞれ治療効果や耐性変異プロファイル、副作用の特徴が異なり、今後の開発状況が注目される。その他、HCVのNS5Bを標的とするポリメラーゼ阻害薬、NS5Aを標的とするNS5A阻害薬、さらにペグIFN λ を用いた臨床試験も進行中であり、その有用性が期待される。特に、最近NS5A阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の内服 2 剤によって、ゲノタイプ 1b 型では高いSVR率が報告され、近い将来内服薬のみでC型慢性肝炎が治癒することが

図 4. ゲノタイプ 1b型のC型慢性肝炎に対するテラプレビル・ペグIFNα2b・リバビリン併用治療によるSVR率 再治療では前回治療の再燃例では高いSVRが得られるがnon-responderではSVR率は34%である。

期待される。

5) 現状を考慮した対策

わが国のC型慢性肝炎における年齢別の発癌リスクを計算すると65歳以上で急激に発癌リスクが増大し、65歳以上の症例では、65歳未満に比し有意に累積発癌率が高かった。さらに、SVRにより得られる発癌抑止効果を65歳以上と65歳未満の症例で比較すると、いずれの年齢層においてもSVR例の方が非SVR例に比し有意に累積発癌率は低かったが、65歳以上の症例ではSVR例と非SVR例における累積発癌率の差が65歳未満と比較し小さかった²⁷⁾。従って、高齢者の多いわが国においては、その現状を考慮した発癌対策を講じる必要がある。われわれは非SVR例を対象に、IFN治療後のALT値とAFP (alpha-fetoprotein) 値で層別化してIFN後の累積発癌率

を検討した³¹⁾。IFN治療後のALT値やAFP値が低値の症例では、ウイルスが排除されていないにも関わらず有意に発癌率が低かった。従って、高齢者や線維化進展例およびIL28Bマイナー・タイプかつHCVコア変異例などで、SVRが相当得にくいと予測されても抗ウイルス療法の治療対象となり、ALTやAFPの低下をめざした何らかの抗ウイルス療法を積極的に行い発癌リスクを減らす努力が必要である。わが国では高齢者や線維化進展例が多いため、個々の症例における治療効果と発癌リスクを十分考慮したうえで、薬剤忍容性や薬剤耐性の問題も加味し、発癌抑止をめざしたより有効な対策を講じることが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：泉 並木：講演料

文 献

- 1) Yang HL, et al: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 347: 168-174, 2002.
- 2) Iloeje UH, et al: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 130: 678-686, 2006.
- 3) Chen CJ, et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus level. *JAMA* 295: 65-73, 2006.
- 4) Chen JD, et al: Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 138: 1747-1754, 2010.
- 5) Mazzella G, et al: Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 94: 2246-2250, 1999.
- 6) Lin SM, et al: Interferon therapy in HBe Ag positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 46: 45-52, 2007.
- 7) Yang YF, et al: Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 16: 265-271, 2009.
- 8) Miyake Y, et al: Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 44: 470-475, 2009.
- 9) Camma C, et al: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 34: 593-602, 2001.
- 10) Sung JJ, et al: Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 1067-1077, 2008.
- 11) Fattovich 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 (EUROHEP). *Hepatology* 26: 1338-1342, 1997.
- 12) Krogsgaard K: The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat* 5: 389-397, 1998.
- 13) Benvegnu L, et al: Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 83: 901-909, 1998.
- 14) IIHCSG: Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. *Lancet* 351: 1535-1539, 1998.
- 15) Ikeda K, et al: Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 82: 827-835, 1998.
- 16) Di Marco V, et al: The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 30: 257-264, 1999.
- 17) Yuen MF, et al: Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 34: 139-145, 2001.
- 18) Tangkijvanich P, et al: Long-term effect of interferon therapy on incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Thai patients with chronic hepatitis B. *South-east Asian J Trop Med Public Health* 32: 452-458, 2001.
- 19) Papatheodoridis GV, et al: Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 12: 199-206, 2005.
- 20) Truong BX, et al: Long-term follow-up of Japanese patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alpha. *Int J Mol Med* 16: 279-284, 2005.
- 21) 黒崎雅之: B型肝炎ウイルスによる肝発癌抑制および再発防止に向けた抗ウイルス治療適応の変遷と国際比較. *The Liver Cancer Journal* 3: 41-48, 2011.
- 22) Liaw YF, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351: 1521-1531, 2004.
- 23) Matsumoto A, et al: Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: a multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology* 32: 173-184, 2005.
- 24) Yuen MF, et al: Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 12: 1295-1303, 2007.
- 25) Eun JR, et al: Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 53: 118-125, 2010.
- 26) 坪内博仁, 他: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 50: 38-42, 2009.
- 27) Asahina Y, et al: Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52: 518-527, 2010.
- 28) Tanaka Y, et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 10: 1105-1109, 2009.
- 29) Ge D, et al: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461: 399-

401, 2009.

- 30) Akuta N, et al : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 52 : 421-429, 2010.
- 31) Asahina Y, et al : Association between IL28B gene variation and development of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 54 : S37, 2011.
-