

## 第1部 論文集

## 提言

# エビデンスに基づく 日本の肝がん予防対策への提言 2014年

田中英夫

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

## 要約

現時点での我が国の肝がん予防対策に関し、以下の提言を行う。

1. 現在、全国の市町村で行われている、肝炎ウイルス検査の枠組みは、当分の間は維持する。
2. 肝炎ウイルス検査の受検、陽性者の受診および要治療者の受療行動が促進されるよう、取り組みを強化する。
3. 現行の B 型肝炎母子感染予防事業は、当分の間は継続する。Universal Vaccination に切り換えることを検討する場合は、そのメリットデメリットや代替措置の可能性について、十分な考慮を要することを認識する。
4. 肝がん予防対策の効果を正確にモニタリングできるよう、地域がん登録資料と臨床情報との連携を図る。
5. C 型肝細胞癌の再発予防に有望な、非環式レチノイドについて、C 型慢性肝炎・肝硬変患者の肝細胞癌予防薬としての適用拡大の是非について、早急に検討を行う。
6. 禁煙およびコーヒー摂取は、慢性ウイルス性肝疾患患者の肝細胞癌罹患リスクを軽減する効果が有望であることを、肝疾患診療に従事する医師・看護師等に周知する。

1986年にB型肝炎母子感染予防事業が導入されて、今年で28年が経過し、また、2002年に全国の市町村で肝炎ウイルス検査が導入されて、すでに12年が経過した。この間に、慢性ウイルス性肝炎の治療は目覚ましい進歩をとげ、肝がん予防に関連する疫学

的知見が積み上がってきた。2008年4月からB型・C型ウイルス性肝炎、C型代償性肝硬変治療を目的としたインターフェロンを用いた場合の標準治療費の助成制度が始まった。また、2009年12月に「肝炎対策基本法」が成立し、肝炎治療連携拠点病院

の整備をはじめとした各種の肝がん予防の対策強化が図られた。そして、この20年間に、主としてC型肝炎ウイルス感染者数の自然減は、大きいものがある。

このような経緯や状況を踏まえ、現時点と今後の我が国の肝がん予防対策に関し、以下の提言を行う。

**提言1：現在、全国の市町村で行われている肝炎ウイルス検査の枠組みは、当分の間は維持する。**

**(1) どんない科学的根拠に基づいて実施されているのか？**

現在行われている肝炎ウイルス検査とこれに続く慢性ウイルス性肝炎に対する医療的介入の枠組みは、肝細胞癌(HCC)の1.5次予防と言える。すなわち、地域に潜在するB型、C型肝炎ウイルス(HBV、HCV)キャリアというHCCのハイリスクグループを特定し、この者に絞った医療的介入により、HCCの罹患リスクを激減させることで、(日本人)集団全体のHCC発症予防を実現する、というものである。

この対策を理論的に成り立たせるための必要条件の第1は、感染に気付いていないHBV、HCVキャリアは、まだ相当数、地域に潜在しているということである。HBV、HCVのキャリア数については、最近筆者らは、1990年代の全国の初回献血者のスクリーニングデータを用い、このデータと、献

血行動における自己選択バイアスの補正値を使って推計した。これによると、2010年時点のHCC罹患者を除くHBVとHCVの25～79歳の感染者数を、それぞれ127.9万人と、129.4万人と推計した<sup>1)</sup>。広島大学の田中純子教授らは、2005年時点で感染を知らないまま社会に潜在しているHBVキャリア数を90.3万人、HCVキャリア数を80.8万人(15～74歳に限ると50.2万人)と推計した<sup>2)</sup>。

2つ目の必要条件として、無自覚で見出されるHBV、HCVキャリアは、潜在的なHCCのハイリスクグループであるということである。Oshimaらは、1972～75年に大阪府赤十字血液センターで献血した男性のHBs抗原陽性者8,646人を追跡し、大阪府一般男性の肝癌死亡率を用いて標準化死亡比を計算したところ、7.78と有意に高いことを示した<sup>3)</sup>。またTanakaらは1991～93年に大阪府赤十字血液センターで献血をしたHBs抗原陽性者2,519人とHCV抗体陽性者1,927人を約9年間観察して、両ウイルスに未感染であった献血者をreferenceとした時のHCCの罹患率比を求めた。その結果、罹患率比はそれぞれ126、102と、極めて高いリスク比となった<sup>4)</sup>。

3つ目の必要条件として、慢性ウイルス性肝炎に対する標準治療がこれらハイリスクグループのHCC罹患率を低下させることである。これについては、C型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法が、その後のHCC罹患率を低下させることが、国内

の複数の観察研究から示されたことが挙げられる<sup>5)~8)</sup>。この研究成果は、全国の肝炎ウイルス検査導入を後押しすることになった。そして、その後は上述のように、ウイルス性肝炎治療は目覚ましい進歩を遂げた。2011年からは、日本人のC型慢性肝炎患者に多い、難治性のジェノタイプ1型で高ウイルス量の者に対するTelaprevirを用いた3剤併用療法が医療費助成制度の対象となり、HCCの予防効果の改善が、これまで以上に見込まれるようになった<sup>9)</sup>。

そして、4つ目の必要条件として、現時点（例えば2014年時点）でHBVにもHCVにも感染していなければ、今後B型またはC型慢性肝炎の状態になり、HCCのat riskの状態になることは無い、ということである。言いかえると、新たな感染はほとんど起きていないか、起きたとしても慢性化する可能性は極めて低いことである。HCVの水平感染率は、複数回献血者のスクリーニングデータ上での追跡調査等により、1990年代にすでに10万人年あたり5.0以下と、極めて低い水準になっていたことが報告されている<sup>10)11)</sup>。他方、日本人に多いHBVのジェノタイプC型、B型では、成人期の水平感染では、通常、慢性化することはない。なお、10年程前から、海外から性行為等によるジェノタイプA型のHBVが日本国内に入り込んできており、このtypeの水平感染では、10%を超える者が慢性化するとの報告がなされている<sup>12)</sup>。このため、特に性行動の活発な者に対しては、例外的に

HBs抗原検査を複数回受けることを推奨する必要があるかもしれない。これに対し、大多数の一般健常者集団においては、この4つ目の条件も、当てはまると考えてよい。

## (2) 現状の肝炎ウイルス検査をいつまで続けるのか？

上記のように、現状の肝炎ウイルス検査の枠組みは、HBVのGenotype Aのような例外はあるものの、科学的根拠に基づいており、適正に運用すれば、HCCの予防効果が確実に期待できるものである。対策の时期的な問題としては、「対策の実行に残された時間は少ない」ことを強調しておきたい。HCVとHBVのキャリア率は、1930年と1945年生まれ前後がそれぞれピークであり、その後、急激に減少していると考えられる<sup>13)</sup>。このように出生年に依存する形でキャリア率が低下しているということは、言い換えると、予防対策が間に合わずにHCCに罹患していく多くのキャリアを見過ごしてきたということでもある。感染者の高齢化により、標準治療の適用外となる人が増えることにもなる。従って、提言2に示す現状の肝炎対策の効率を早急に図ると共に、全国レベルで重点的にこれらに取り組むことを提言したい。

全国の市町村で実施されている肝炎ウイルス検査は、40~70歳の中で、40歳から5歳間隔で行ういわゆる節目検査と、節目の年齢に限らず、肝機能値の異常な者や、過去の輸血を受けたことのある者を対象に行

う検査の、2本立てとなっている。どちらの検査の場合も、一生に一度だけ受ければよいものとしている。この検査体制をいつまで続けるかについては、今から15年後の2029年は、1989年生まれが40歳となる年であり、現在の節目検査の対策年齢に達する暦年である。1989年にHCVが発見され、その後、輸血等によるHCVの感染予防が社会で徹底された。それ以前に生まれた1989年生まれが節目検査の対象年齢に達する2029頃年までは、少なくとも現状の検査は、続ける必要があると考える。なお、本検査をいつまで続けるか、また、対象者の条件等の見直しについては、HBV、HCVの年齢階級別陽性割合が、今後どう変わっていくかのモニター結果も考慮する必要がある。

**提言2： 肝炎ウイルス検査の受検、陽性者の受診および要治療者の受療行動が促進されるよう、取り組みを強化する。**

### (1) 受検

2008年から全国で特定健診が始まり、ほとんどの市町村では特定健診に合わせて肝炎ウイルス検査を実施している。そこで、特定健診未受診者の中に肝炎ウイルス検査未受検者が多くいるものと推察される。そこで、まずは特定健診未受診者へのダイレクトメールなどによる受診勧奨を図り、特定健診へ足を運ばせることが重要と考える。未受検者への受検行動を促すための保健行

動科学やソーシャルマーケティングの手法を用いた取り組みが望まれる。

### (2) 受診と受療

1都5県で実施された肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定されても、精検目的で医療機関を受診する者は、約7割に止ていたことが報告されている（田中純子班）<sup>14</sup>。また、精検の結果、慢性ウイルス肝炎の治療が必要と判断された者の中で、医療費の助成事実から見た標準治療を受けた人の割合は、佐賀県の江口有一郎博士らが調べた結果では、約25%に止まっていたという。このような「受診」と「受療」に消極的である者に、望ましい行動変容を起こさせるためには、対象者の保健行動科学的な面からの分析と、これに基づく個別化された情報提供媒体の開発と配布等の、地道な取り組みが必要と思われる。そして、受検→受診→受療のプロセスをモニタリングし、保健師などによる受診・受療行動を促すための介入ができるような、対象者のフォローアップシステムの構築が必要と考える。

幸いなことに、2008年からB型、C型ウイルス性肝炎およびC型代償性肝硬変の標準治療に対する医療費の助成制度が始まった。これにより、市町村が保有する肝炎ウイルス検査で陽性となった者の名簿と、県が保有する医療費助成制度利用者の名簿を突合することで、陽性者の受療行動の有無やタイミング、受療医療機関が、物理的には把握できるようになった。これに地域の

医師会等の協力による、陽性者の精検受診行動の情報が加われば、陽性者のフォローアップシステムは、充実するものと思われる。現在、このような本格的なフォローアップシステムの構築に向けた取り組みが、佐賀県などで始まっている。

井岡ら大阪府立成人病センターのグループは、がん死亡率をいくら減少させるために、どのがん対策をいつまでにどれだけ行えば良いかについてのシミュレーションを、エビデンスに基づいて作成した<sup>15)</sup>。その中で、肝がん死亡率減少については、①40～74歳のHCV検査累積受検率、②見出されたHCV陽性者の中で、C型慢性肝炎であった者における、標準治療完遂率を使って、これを試算していた<sup>14)</sup>。このようなパラメーターをフォローアップシステムを通じて各県が把握し、がん対策のモニタリングを行うことが期待される。

**提言3：現行のB型肝炎母子感染予防事業は、当分の間は継続する。Universal Vaccinationに切り換えることを検討する場合は、そのメリットデメリットや代替措置の可能性について、十分な考慮を要することを認識する。**

日本式B型肝炎母子感染予防事業が導入された後に生まれた、1986年生まれ以後の16～18歳の初回献血者は、1985年以前生まれのそれらに比べ、明らかにHBs抗原陽性割合が低下していたこと<sup>16)</sup>、そして、0

～14歳のB型HCCの罹患数は、2001年頃から大きく減少していたこと<sup>17)</sup>から、同事業は小児のB型HCCを予防できたことが証明されたと考えられる<sup>18)</sup>。この事実と、成人期以後のHBVの水平感染では、感染状態が持続化することは稀であることを考え合わせると、同事業を経験した世代では、生涯のB型HCCの罹患リスクは極めて小さいと思われる。以上から、現行の感染予防事業は、HB免疫グロブリン・HBVワクチンの接種のタイミングや回数の不徹底などによる感染防止無効例が皆無ではないにせよ、当面の間は、これを継続することを提言する。

2030年には、同事業を経験しなかった最後の世代が45歳となり、出産適齢期をほぼ終了する。それまでの間に妊娠する可能性のある女子の中には、同事業を経験しておらず、従ってHBs抗原陽性者が含まれているものと思われるので、少なくとも2030年頃までは、同事業は継続する必要があるものとする。なお、同事業をいつまで継続するかについては、妊婦のHBs抗原陽性率が、今後どのように推移していくかのモニター結果も考慮する必要がある。

ところで、約10年前から、海外から性行為によるGenotype A型のHBVが日本国内に入り込んできており、このtypeの水平感染では、10%を超える者が慢性化するとの報告がなされている<sup>12)</sup>。この感染様式による慢性化がもしB型HCCの発症につながるものとしたら、現状のB型肝炎母子感染

予防事業だけでは、B型HCCは予防できない。そこで、乳児全員を対象としたUniversal Vaccinationへの切り替えを推奨する意見があるが、筆者は、この考えを支持しない。筆者は、複数回献血者におけるHBs抗原陽転履歴と感染症サーベイランス事業におけるB型急性肝炎発症登録情報から、2005年1年間の全国の不顕性感染を含むHBVの水平感染数を推計した。結果は、約8,400人となった<sup>19)</sup>。この中の2割がGenotype Aと仮定し、その中の1割が慢性化すると仮定した場合、HBVの水平感染により慢性B型肝炎に移行する者は年間170人となる。この中のさらに一部からB型HCCが発症すると仮定しても、これを予防するために、すべての乳児にHBVワクチンを集団接種するというのは、社会全体で見た時の利益とリスク・負担が釣り合わないのではないかと考える。また、成人期のHBVの水平感染によるキャリア化を防ぎたい人は、各自の意思でHBVワクチンを接種することを推奨することもできると思われる。Universal Vaccinationに切り換えることを検討する場合は、社会集団のレベルで見たメリットとデメリットや、代替措置の可能性等について、十分な考慮が必要であろう。

**提言4：肝がん予防対策の効果を正確にモニタリングできるよう、地域がん登録資料と臨床情報との連携を図る。**

提言2で述べた肝炎ウイルス検査と、その後の慢性ウイルス肝炎の標準治療が、HCCの予防にどれだけ効果を上げているかを調べるのが、重要と考える。そのための方法として、肝炎ウイルス検査でウイルスマーカーが陽性であった者のファイルを、2016年からスタートする全国がん登録データベースと突合し、医療費助成制度を通して都道府県が把握する標準治療の受療状況別に、HCCの累積罹患率を実測する体制を構築することを提唱したい。がん登録推進法に基づく全国がん登録データベースの研究利用という位置付けで、実行可能と思われる。

次に、HCCの罹患率のトレンドを正確に算出し、罹患率の減少が、対策の効果として見られることを確認することが重要と考える。この時に問題となるのが、HBVおよびHCVの出生年代別分布の急激な変化がもたらす罹患率の減少部分と、どう区別できるかである。これを区別するためには、HCCの罹患率を、その原因ウイルス別に算出することが極めて重要となる。そこで、登録精度の高い数府県において、HCC登録症例を届出医療機関に遡り調査してウイルスマーカーの情報を入手し、肝炎ウイルス検査が導入された2002年以後のウイルスマーカー別HCC罹患率のトレンドを算出し、これを分析する体制を構築することを提唱したい。また、算出・分析の実行可能性と非B非C型HCCを含めた原発性肝癌全体の対策評価の観点から、登録制度の高

いがん登録資料を有する府県の罹患データを用いたモニタリングは、引き続き継続する必要がある。

**提言5：C型肝細胞癌の再発予防に有望な、非環式レチノイドについて、C型慢性肝炎・肝硬変患者の肝細胞癌予防薬としての適用拡大の是非について、早急に検討を行う。**

HCCの化学予防物質として、有力な候補が、岐阜大学の森脇久隆博士らのグループが発見、開発している、核内受容体 retinoid X receptor- $\alpha$  の分子標的である、非環式レチノイドである。本薬剤は、C型HCCの再発予防を目的とした第II/III相試験が行われた。その結果は、C型HCCの初発巣を外科的切除された401例を無作為二重盲検法で2.5年観察したところ、プラセボ群と比較して、肝がん再発を有意に抑制したものであった（ハザード比0.27）<sup>20)</sup>。サブグループ解析では、Child-Pugh分類Aかつ腫瘍径が20mm未満のHCCでは、HCCの2次発癌リスクが有意に低下した（ハザード比0.38、95%信頼区間0.20-0.71）<sup>21)</sup>。

慢性ウイルス肝炎から肝硬変を経て、HCCを発生し、その後多中心性発生としての2次発癌を生じるという、一連の発がんプロセスを考えると、HCCの2次発がんの予防効果が認められた非環式レチノイドは、C型慢性肝炎、C型肝硬変からのHCCの発症予防にも効果があることが期待できる。

そこで、同剤のC型慢性肝炎・肝硬変患者を対象とした臨床試験の早期実施が望まれる。

なお、上述のように日本人の肝炎ウイルスキャリアの出生年代別の分布を考えると、「対策の実行に残された時間は少ない」と思われるため、実用化に長時間を要する化学予防剤の開発を、今から始めるのは、あまり得策ではない。非環式レチノイドのような、予防効果と安全性が認められたものを、適用拡大のような形で早期の実用化を図ることが、望ましいのではないかと考える。

**提言6：禁煙およびコーヒー摂取は、慢性ウイルス性肝疾患患者の肝細胞癌罹患リスクを軽減する効果が有望であることを、肝疾患診療に従事する医師・看護師等に周知する。**

喫煙が慢性ウイルス性肝炎、肝硬変患者のHCC発症リスクをさらに増加させることは、複数の疫学研究で明らかになっているものの<sup>22)23)</sup>、臨床現場や保健指導の現場で、この知見が必ずしも十分生かされていない。慢性肝炎、肝硬変患者と接する保健医療従事者は、喫煙習慣を尋ね、喫煙者であれば禁煙のアドバイスをを行い、必要に応じて禁煙治療外来を紹介するなどの働きかけを行うよう、周知を図る必要がある。

コーヒー摂取と肝がんの発症リスクは、負の量反応関係があることは多くの疫学研

究で確認されている<sup>24)</sup>。そして、この関係は、肝疾患を有する者に限っても認められている<sup>25)</sup>。国立がん研究センターがん予防・検診研究センターのグループでは、このようなエビデンスに基づき、コーヒー摂取の肝がん予防効果は、「ほぼ確実」と判断し、がん予防ガイドライン提言に表した<sup>26)</sup>。コーヒーに含まれているポリフェノールの抗酸化作用の他、インスリン依存性の改善による細胞増殖能の緩和によることも、メカニズムとして考えられる。肥満が肝がんとの shared risk factor となっている、大腸がん<sup>27)</sup>、子宮体がん<sup>28)</sup>も、コーヒー摂取との間に負の量反応関係があることが、メタ解析で認められている。

コーヒー摂取が本当に肝がん予防に効果があるのかを、前向きに比較介入試験で検証することに異を唱えるものではない。しかし、そのような試験の結果を待つ間に年間3万人がHCCに罹患している現状を鑑みるに、このような手軽に実行できる有望でしかも副作用のほとんどない予防法について、より積極的な周知活動をアカデミアとして実施することが望ましいと考える。なお、慢性ウイルス肝炎患者の中には、現在コーヒーを飲む習慣を持たない人もいると思われる。そのような患者に対しては、特に主治医や看護師、保健師による相談・指導体制の中で、これを勧めることが望まれる。

## 謝辞

提言の作成は、がん研究開発費「わが国において優先すべき予防介入試験のあり方やその実現に必要な体制整備に関する研究」(25-A-15)の研究活動の一環として行われた。

## 文献

- 1) 田中英夫, 伊藤秀美, 内田茂治, 他. 日本国内のB型およびC型肝炎ウイルス感染者数は?—献血者スクリーニングデータを補正して—. 祖父江友孝, 田中英夫, 片野田耕太, 他 編. JACR Monograph No20. 東京: 地域がん登録全国協議会; 2014: (印刷中).
- 2) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011;54:185-95.
- 3) Oshima A, Tsukuma H, Hiyama T, et al. Follow-up study of HBs Ag-positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. *Int J Cancer* 1984;34:775-9.
- 4) Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, et al. Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J Cancer* 2004;112:1075-80.
- 5) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998;129:94-9.
- 6) 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.



- 7) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-81.
- 8) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000;87:741-9.
- 9) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012;56:78-84.
- 10) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 1996;6:198-203.
- 11) Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y, et al. The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *J Epidemiol* 1998;8:292-6.
- 12) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005;76:33-9.
- 13) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820-6.
- 14) 田中純子. 肝炎ウイルス状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究. 「肝炎ウイルス状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」(研究代表者 田中純子)厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 平成 22-24 年度 総合研究報告書 2013 : 1-53.
- 15) 井岡亜希子, 津熊秀明. がん死亡率減少を加速させる効果的ながん対策の企画と評価. 祖父江友孝, 田中英夫, 加藤哲郎 編. *JACR Monograph No.19*. 東京 : 地域がん登録全国協議会 ; 2013 : 80-92.
- 16) Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfus Med* 2009;19:172-9.
- 17) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
- 18) 田中英夫, 細野覚代, 伊藤秀美. 日本式 B 型肝炎母子感染予防事業は、小児の B 型肝炎細胞癌を予防できたか?. 祖父江友孝, 田中英夫, 加藤哲郎 編. *JACR Monograph No.19*. 東京 : 地域がん登録全国協議会 ; 2013 : 3-12.
- 19) 田中英夫. 一般健常者集団における HBV 水平感染率の推定. 「B 型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」(研究代表者 森島恒雄)厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2011 ; 59-65.
- 20) Okita K, Matsui O, Kumada H, et al. Effect of peretinoin on recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:abstr4024.
- 21) Okusaka T, Makuuchi M, Matsui O, et al. Clinical benefit of peretinoin for the suppression of hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence in patients with Child-Pugh grade A (CP-A) and small tumor: A subgroup analysis in a phase II/III randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 165.
- 22) Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-801.
- 23) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:445-56.
- 24) Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430-5.
- 25) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of

- hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:293-300.
- 26) 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究.  
(Accessed Sep, 1, 2014, at [http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncepi/can\\_prev/outcome/index.](http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncepi/can_prev/outcome/index.))
- 27) Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2009;124:1662-8
- 28) Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. *Int J Cancer* 2012;131:1700-10.