

2a と評価された。各病態間について1年あたりの推移確率を得られた研究からエビデンスレベルが1b と評価されたものを優先的に取り扱い、ベースケース値を設定した(表1)。なお、HCV感染とは関係しない死亡については、平成12(2000)年人口動態調査の死因基本分類別死亡数を用いて、全死因からHCVに係る死因を除いた5歳年齢階級別死亡率を計算した。また、HCVに係る肝移植は現状で年間数十例と少ないため、本研究では0%と設定した。

## 2) シミュレーションの試行

対象集団は2000年時点の40歳人口から肝疾患治療中を除いたHCV感染者である。平成12(2000)年国勢調査より40歳人口は155万6645人。平成11年(1999)年患者調査より肝疾患(ウイルス肝炎を含む)の総患者数は40-44歳3万2000人(1歳あたり換算6400人)。また、1995~2000年初回献血者コホートにおいて抗体陽性率は40-49歳1.26%と報告されている[2]。抗体陽性者のうち実感染者は70%と仮定すると、HCV感染者は1万3671人と推計された。

マルコフモデルを用いて未介入状況下の病態の分布の推移を推計した。献血時にHCV感染を発見されたコホートにおいて臨床診断の内訳は無症候性キャリア44.5%、慢性肝炎54.8%、肝硬変0.5%、肝癌0.2%と報告されている[3]。対象集団の初期状態をこの分布にしたがうと仮定すると、6年後の46歳時にはHCVに係る死亡(癌死、肝不全死)がその他の死亡を上回り、30年後の70歳時には癌死1982人(14.5%)、肝不全死913人(6.7%)と推計された(図2)。1人平均生存年数はHCV非感染者43.9年に対してHCV感染者36.6年(-7.3年)と推計された。

感度分析で各推移確率を変動させると、慢性肝炎→代償性肝硬変の推移確率で最も大きい変動幅をみとめた(表2)。ただし、いずれもHCV非感染者の43.9年を下回り、推計結果の頑健性が示された。

## D. 考察

未介入状況下のHCV感染者の病態推移を表わすマルコフモデルを作成した。2000年時点の40歳人口を例として、シミュレーションを試行した結果から、HCV感染が生存年数を約7年短縮することが示された。

各病態間の推移確率は、人種差に配慮し、できるかぎり日本の現状を反映するよう、あえて日本人のデータに限定した(非代償性肝硬変→死亡の推移確率については日本の研究を見つけられず、イタリアの研究を参照した)。推移確率の設定の根拠を明確にするため、日本の研究を網羅的に検索し、エビデンスレベルが最も高く評価されたものを採用した。さらに、感度分析からは、推計結果の頑健性が示された。

本研究と同様に、日本人のデータを参照した先行研究[5]を比較すると、推移確率が異なり、推計結果にも若干の差異を認めた(データ省略)。来年度以降、HCVに係る対策の費用効果分析を行うに際して、マルコフモデルの妥当性をあらためて検証する必要があると考えられる。

## E. 参考文献

- [1] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S45-55.
- [2] Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 2004;47(1):32-40.
- [3] Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H,

- Tanaka J. Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years. *Hepatol Res* 2012;42(7):637-647.
- [4] Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003;70(3):378-386.
- [5] 朝日健太郎, 大久保一郎. C型肝炎検診の費用効果分析. *厚生指標* 2008;55(10):17-24.

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

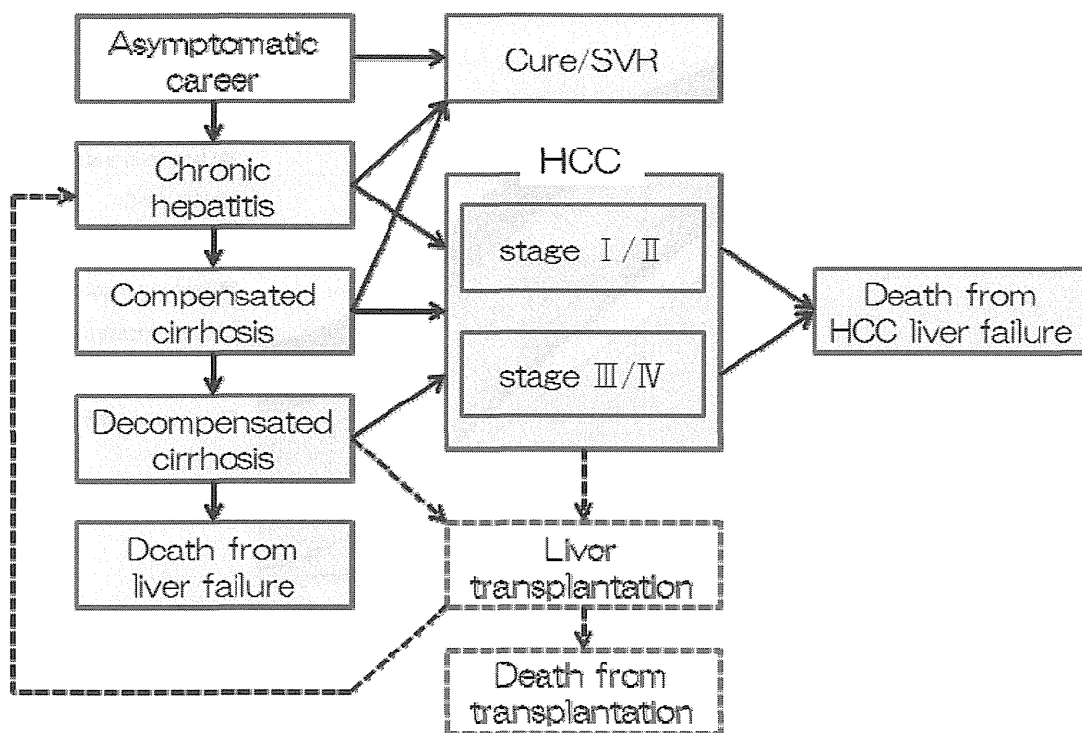


図1 HCV感染者の病態推移（マルコフモデル）

表1 未介入状況下の各病態間の推移確率

From	To	Base case	Low	High
Asymptomatic career (AC)	Cure	0.005	0.0025	0.01
	CH	0.0605	0.03025	0.121
Chronic hepatitis (CH)	Cure	0.00001	-	-
	CLC	0.019	0.0095	0.038
	HCC	0.004	0.002	0.008
Compensated cirrhosis (CLC)	Cure	0	-	-
	DLC	0.056	0.028	0.112
	HCC	0.056	0.028	0.112
Decompensated cirrhosis (DLC)	HCC	0.056	0.028	0.112
	Death	0.151	0.0755	0.302
HCC, stage I / II	Death	0.118	0.059	0.236
HCC, stage III / IV	Death	0.222	0.111	0.444
Percentage of stage III / IV		0.074	0.037	0.148

感度分析の範囲はベースケースの-50%を下限、ベースケースの+50%を上限に設定した

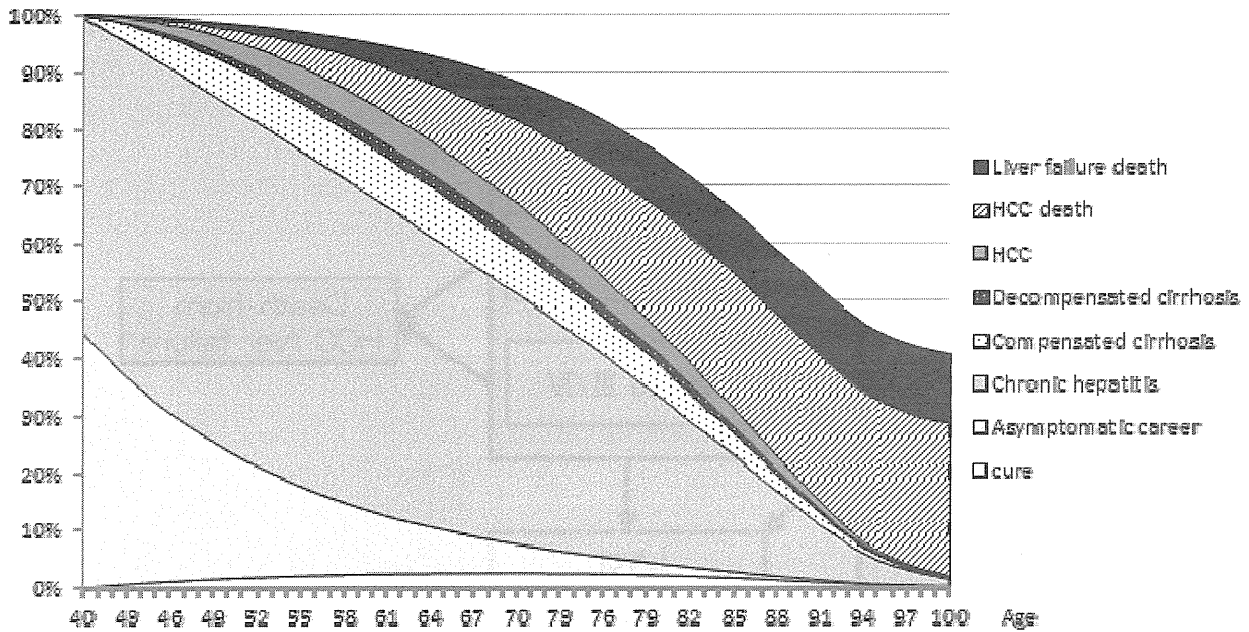


図 2 HCV 感染者の病態の分布の推移 (2000 年時点の 40 歳人口における推計)

表 2 感度分析 (1 人平均生存年数)

From	To	Base case	Low	High
Asymptomatic career (AC)	Cure	36.57	36.53	36.63
	CH	36.57	37.30	35.79
Chronic hepatitis (CH)	Cure	36.57	-	-
	CLC	36.57	38.81	33.25
	HCC	36.57	37.37	35.25
Compensated cirrhosis (CLC)	Cure	36.57	-	-
	DLC	36.57	37.22	35.77
	HCC	36.57	37.12	35.88
Decompensated cirrhosis (DLC)	HCC	36.57	36.57	36.57
	Death	36.57	37.05	36.15
HCC, stage I / II	Death	36.57	37.61	35.70
HCC, stage III / IV	Death	36.57	36.68	36.37
Percentage of stage III / IV		36.57	36.62	36.47

感度分析の範囲はベースケースの-50%を下限、ベースケースの+50%を上限に設定した

付録1 エビデンスレベルの評価基準 (McMahon, 2009)

---

**Level 1: Strongest evidence**

- 1a: Population-based longitudinal cohort study with HBsAg-negative comparison group
- 1b: Population-based longitudinal cohort study with no comparison group

**Level 2: Intermediate evidence**

- 2a: Clinic-based longitudinal cohort study
- 2b: Population-based or clinic-based cohort nested case-control study
- 2c: Cross-sectional clinic-based case-control study

**Level 3: Weakest evidence**

- Case series or observational study
-

付録2 未介入状況下の HCV 感染者の病態推移に関する報告

【Asymptomatic career→ Cure】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Matsuo J, 2012	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=987 (M 463, F 524) → subgroup 316 with persistently normal aminotransferase levels, no IFN treatment	9-18yrs (baseline 1991-2001)	0.6% (2/316)	13.0/10000pyrs (95%CI 1.6-47.1)	1b
Mizui M, 2007	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=1019 (M 478, F 541; Age 45.3±11.1) → subgroup 128 without abnormality, no IFN treatment	5-10yrs (baseline 1991-2001)	0.7% (1/128)	-	1b
Watanabe H, 2003	Prospective	Population, Yamagata n=435 (M ?, F ?)	1-10yrs (7.2±2.4) (baseline 1991-1995)	3.7% (16/435)	0.5%/pyr	1b

住民調査の方が一般集団に近いので、Watanabe らの報告を採用する。年間推移確率 0.5%

【Asymptomatic career→ Chronic hepatitis】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Matsuo J, 2012	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=987 (M 463, F 524) → subgroup 439 with persistently normal aminotransferase levels, no IFN treatment	9-18yrs (between 1991-2009)	36.2% in 5 yrs 51.5% in 10yrs 72.9% in 15yrs (Kaplan-Mayer)	4.9-7.2%/pyr	1b
Mizui M, 2007	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=1019 (M 478, F 541; Age 45.3±11.1) → subgroup 128 without abnormality, no IFN treatment	5-10yrs (baseline 1991-2001)	29.7% (38/128) (Chronic hepatitis 35, Cirrhosis 3)	-	1b
Tanaka J, 2003	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=2251 (M 1009, F 1242; Age 40-69) → subgroup 480 of asymptomatic carrier	5yrs (baseline 1990-1999)	-	12.9% (62/480)	1b

母集団が同一であり、追跡期間が最も長いいため、Matsuo らの報告を採用する。年間推移確率 4.9~7.2%

【Chronic hepatitis→ Cure】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Mizui M, 2007	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=1019 (M 478, F 541; Age 45.3±11.1) → subgroup 81 with chronic hepatitis, no IFN treatment	5-10yrs (baseline 1991-2001)	0.0% (0/81)	-	1b
Tanaka J, 2003	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=2251 (M 1009, F 1242; Age 40-69) → subgroup 1416 of chronic hepatitis	5yrs (baseline 1990-1999)	-	0.001% (2/1416)	1b

対象者数が多いため、Tanaka らの報告を採用する。年間推移確率 0.001%



【Chronic hepatitis→ Compensated cirrhosis】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Tanaka J, 2003	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=2251 (M 1009, F 1242; Age 40-69) → subgroup 1416 of chronic hepatitis	5yrs (baseline 1990-1999)	-	1.9% (27/1416)	1b
Ikeda K, 1999	Prospective	Patients of Tranomon Hospital n=1500 (M 995, F 505; Age 16-75, median 49)	0.1-16.3yrs (median 4.1) (baseline 1980-1995)	F1-F3: 8.4% in 5yrs 22.6% in 10yrs 31.3% in 15yrs F1: 0.0% in 5yrs 5.4% in 10yrs 8.8% in 15yrs F2: 2.0% in 5yrs 6.1% in 10yrs 15.3% in 15yrs F3: 19.2% in 5yrs 50.2% in 10yrs 67.7% in 15yrs (Kaplan-Mayer)	-  (換算により 1.3%)	2a

献血者で 1.9%、患者で 1.3%

献血者の方が一般集団に近いので、Tanaka らの報告を採用する。年間推移確率 1.9%

【Chronic hepatitis→ HCC】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Tanaka J, 2003	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=2251 (M 1009, F 1242; Age 40-69) → subgroup 1416 of chronic hepatitis	5yrs (baseline 1990-1999)	-	0.4% (6/1416)	1b
Tateyama M, 2011	Prospective	Patients of Nagasaki National Hospital -no IFN group n=334 (M ?, F ?)	8.2±4.4yrs (baseline 1992-2003)	F0-F4: 11.8% in 5yrs 29.5% in 10yrs 48.0% in 15yrs (Kaplan-Mayer)	-	2a F4 を含む
Ikeda K, 2007	Prospective	Patients of 15 hospitals in Kyoto (1 university hospital, 14 affiliated hospitals) -no IFN group n=352 (M ?, F ?) → subgroup 193 with anti-HBc (-)	maximum 10yrs (baseline 1995)	16.1% (31/193) (95%CI 11.2-22.0)	-	2a
Ikeda K, 2006	Prospective	Patients of Tranomon hospital -no IFN group n=512 (M 311, F 201; Age 21-78, mean 53)	0.1-33.6yrs (median 10.7) (baseline 1970-2000)	F1-F3: 1.8% in 3yrs 4.6% in 5yrs 12.7% in 10yrs 23.9% in 15yrs (Kaplan-Mayer)	-  (換算により 1.8%)	2a
Tanaka H, 2000	Prospective	Patients of 6 hospitals in Osaka *Cancer Registry (1 university hospital,	67.7±28.7mos (baseline 1980-1996)	F0-F4: 13.2% (19/144)	F0-F4: 2.34%/pyr	2a F4 を含む がん登録情報を使う

		5 regional core hospitals) -no IFN group n=144 (M 94, F 50; Age 52.2±10.6)				
Yatsushashi H, 2000	Prospective	Patients of Nagasaki National Medical Center n=186 (M 139, F 47; Age 14-72, mean 46)	2-23yrs (mean 9) (baseline 1968-1994)	F0-F3: 3.9% in 5yrs 17.9% in 10yrs 45.4% in 15yrs F0: 0.0% in 5yrs 4.5% in 10yrs 27.6% in 15yrs F1: 1.7% in 5yrs 14.0% in 10yrs 26.5% in 15yrs F2: 10.1% in 5yrs 23.9% in 10yrs 64.8% in 15yrs F3: 10.5% in 5yrs 50.1% in 10yrs 91.7% in 15yrs	-  (換算により 4.0%)	2a
Inoue A, 2000	Prospective	Patients of Osaka Medical Center OMCC *Cancer Registry -no IFN group n=699 (M 392, F 307)	mean 70.4mos (baseline 1987-1995)	9.5% in 5yrs (95%CI 7.1-11.9) (Kaplan-Mayer)	-  (換算により 2.0%)	2a がん登録情報を使う
Yoshida H, 1999	Prospective	Patients of 8 hospitals of IHIT Study Group (7 university hospitals, 1 regional core hospital) -no IFN group	1-10yrs (median 4.3) (baseline 1986-1997?)	F0-F4: 12.0% (59/490) F0/1: 1.9% (3/160) F2: 6.7% (11/164) F3: 22.0% (13/59)	F0-F4: 3.17%/pyr F0/1: 0.45%/pyr F2: 1.99%/pyr F3: 5.34%/pyr	2a F4を含む

		n=490 (M 270, F 220; Age 53.6±11.2)		F4: 29.9% (32/107)	F4: 7.88%/pyr	
Ikeda K, 1999	Prospective	Patients of Tranomon Hospital -no IFN group n=452 (M 280, F 172; Age 21-78, median 53)	0.5-22.8yrs (median 8.2) (baseline 1974-1995)	F1-F3: 2.8% in 3yrs 4.8% in 5yrs 12.4% in 10yrs (Kaplan-Mayer)	- (換算により 1.3%)	2a updated in 2006
Imai Y, 1998	Prospective	Patients of 8 hospitals in Osaka *Cancer Registry (1 university hospital, 7 affiliated hospitals) -no IFN group n=144 (M 91, F 53)	6.9-71.6mos (median 46.8) (baseline 1986-1989)	F0-F4: 12.2% in 4yrs (Kaplan-Mayer)	-	2a F4を含む がん登録情報を使う
Kuwana K, 1997	Prospective	Patients of Niigata University Hospital -no IFN group n=699 (M ?, F ?; Age 53.7±24.0)	41.6±31.1mos (baseline 1988-1994)	46.6% (69/148)	10.4%/pyr	2a 肝硬変を含む

献血者で 0.4%、患者 (F4・肝硬変を含まない) で 1.8~4.0%

観察期間が長期である場合、期間中に肝硬変を発症している可能性があり、おそらく過大評価されていると考えられる。

また、アウトカムをがん登録情報から把握した場合、おそらく過小評価されていると考えられる。

献血者の方が一般集団に近いので、Tanaka らの報告を採用する。年間推移確率 0.4%

【Compensated cirrhosis→ Cure/SVR】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Tanaka J, 2003	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=2251 (M 1009, F 1242; Age 40-69) → subgroup 355 of cirrhosis	5yrs (baseline 1990-1999)	-	0.0% (0/355)	1b

報告が唯一であるため、Tanaka らの報告を採用する。年間推移確率 0.0%

【Compensated cirrhosis→Decompensated cirrhosis】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Toshikuni N, 2009	Prospective	Patients of Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School n=152 (M 57, F=95); Age 63 (32-76)	0.5-10.8yrs (median 5.4) (baseline 1997-2007)	13.2% in 3yrs 23.2% in 5yrs 34.4% in 7yrs 51.7% in 10yrs (Kaplan-Mayer)	5.6%/pyr	2a
Kawamura E, 2005	Prospective	Patients of Osaka City University Hospital n=107 (M 34, F 73) Child Pugh class A	0.5-21yrs (5.9±5.4) (baseline 1979-2002)	Portal Shunt Index Low≤10%: 37% (15/41) 11-29%: 34% (11/32) high30%≤: 62% (21/42)	- (換算により 2.2%)	2a
Imazeki F, 2005	Prospective	Patients of Chiba University Hospital -no IFN group n=104 (M 52, F 52); Age 53.1±11.4 → subgroup 22 with F4, no IFN treatment	1-16yrs (8.9±2.4) (baseline 1986-1998)	本文では 22.7% (5/22)  Table では 4.5% (1/22)	本文では 4.8%/pyr  Table では 0.9%/pyr	2a
Nishiguchi S, 2001	Prospective	Patients of Osaka City University Hospital -control group of RCT n=45 (M 23, F 22); Age 57.3±6.9 Child Pugh class A	2.6-11.8yrs (8.2±2.7) (baseline 1987-1991)	55.6% (25/45)	-	2a

年間推移確率を得られるため、Toshikuni らの報告を採用する。年間推移確率 5.6%

Imazeki らの報告は、アウトカムが肝不全で、非代償化とは異なる。また、論文中の数値が矛盾しており、結果の信頼性が疑われる。

【Compensated cirrhosis→ HCC】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Tanaka J, 2003	Prospective	Blood donors of Hiroshima Blood Center n=2251 (M 1009, F 1242; Age 40-69) → subgroup 355 of cirrhosis	5yrs (baseline 1990-1999)	-	5.6% (20/355)	1b
Toshikuni N, 2009	Prospective	Patients of Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School n=152 (M 57, F=95); Age 63 (32-76)	0.5-10.8yrs (median 5.4) (baseline 1997-2007)	15.0% in 3yrs 24.8% in 5yrs 39.0% in 7yrs 50.3% in 10yrs (Kaplan-Mayer)	4.7%/pyr	2a
Kobayashi M, 2006	Prospective	Patients of Tranomon Hospital n=490 (M 289, F 101; Age 25-82, mean 59) Child-Pugh class A	1-24yrs (median 8.2) (baseline 1980-2001)	53.9% (264/490)	8.3%/pyr	2a
Ikeda K, 2006	Prospective	Patients of Tranomon Hospital n=183 (M 92, F 91; Age 28-80, mean 50) Child-Pugh class A-B	7.0-14.9yrs (median 10.5) (baseline 1974-1990)	15.0% in 3yrs 28.9% in 5yrs 37.8% in 7yrs 54.0% in 10yrs (Kaplan-Mayer)	-  (換算により 7.5%)	2a
Shiratori Y, 2005	Prospective	Patients of 25 hospitals in Tokyo and Chiba -no IFN group n=74 (M 35, F 39;	0.04-10.4yrs (median 6.8) (baseline 1992-1996)	47.3% (35/74)	-	2a

		Age 55-73, mean 61) Child-Pugh class A				
Imazeki F, 2005	Prospective	Patients of Chiba University Hospital -no IFN group n=104 (M 52, F 52; Age 53.1±11.4 → subgroup 22 with F4, no IFN treatment	1-16yrs (8.9±2.4) (baseline 1986-1998)	本文では 36.4% (8/22)  Table では 50.0% (11/22)	本文では 7.7%/pyr  Table では 10.4%/pyr	2a
Nishiguchi S, 2001	Prospective	Patients of Osaka City University Hospital -control group of trial n=45 (M 23, F 22; Age 57.3±6.9) Child Pugh class A	2.6-11.8yrs (8.2±2.7) (baseline 1987-1991)	73.3% (33/45)	-	2a
Nishiguchi S, 1995	Prospective	Patients of Osaka City University Hospital -control group of trial n=45 (M 23, F 22; Age 57.3±6.9) Child Pugh class A	2-7yrs (5.5±1.2) (baseline 1987-1991)	37.8% (17/45) (95%CI 24-54)	-	2a

献血者で 5.6%。患者で 4.7~8.3%。

献血者の方が一般集団に近いので、Tanaka らの報告を採用する。年間推移確率 5.6%

Imazeki らの報告は、論文中の数値が矛盾しており、結果の信頼性が疑われる。



【Decompensated cirrhosis→ HCC】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level

日本の報告は見当たらなかった。

先行研究に準じて Compensated cirrhosis→ HCC の数値を用いる。年間推移確率 5.6%

【Decompensated cirrhosis→ Death】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Sangiovanni A, 2006	Prospective	Patients of Maggiore Hospital n=214 (M 144, F 70; Age 55±7) Child Pugh class A → subgroup without development of HCC	1-16yrs (8.9±2.4) (baseline 1985-1986)	-	After developing ascites 15.1% jaundice 16.6%	2a

日本の報告は見当たらなかった。

イタリアのデータを採用する。年間推移確率 15.1%

【HCC→ Death】

Author, year	Study design	Subjects	Follow-up	Progression	Annual rate	Evidence level
Liver Cancer Study Group of Japan, 2010	Retrospective	Patients of participating hospitals of 18th Survey n=101977 (M ?, F ?)	registry 1994-2005	Resection: 1st year 11.8% 2nd year 21.6% 3rd year 30.5% 4th year 38.3% 5th year 45.8% 6th year 51.9% 7th year 58.0% 8th year 63.1% 9th year 67.5% 10th year 71.0%  TAE: 1st year 22.2% 2nd year 41.0% 3rd year 55.8% 4th year 67.4% 5th year 75.8% 6th year 81.9% 7th year 86.0% 8th year 89.3% 9th year 92.2% 10th year 93.5%	-	3

ステージ I / II には、肝切除症例のデータを採用する。年間推移確率 11.8%  
 ステージ III / IV には、TAE 症例のデータを採用する。年間推移確率 22.2%

## 文献リスト

1. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito JI, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. *J Med Virol.* 2003;71(1):56-61. PMID: 12858409.
2. Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J. Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years. *Hepatol Res.* 2012;42(7):637-647. PMID: 22404331.
3. Mizui M, Tanaka J, Katayama K, Nakanishi T, Obayashi M, Aimitsu S, Yoshida T, Inoue J, Yokoyama T, Tsuji K, Arataki K, Yamaguchi S, Miura T, Kitamoto M, Takezaki E, Orimen S, Sakata T, Kamada K, Maruhashi A, Tamura T, Nakamura T, Ishida K, Teramen K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatol Res.* 2007;37(12):994-1001. PMID: 17627620.
4. Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol.* 2003;70(3):378-86. PMID: 12767000.
5. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998;28(6):930-8. PMID: 9672166.
6. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, Suehiro M, Kawanaka M, Yamada G. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(7):1276-83. PMID: 19486451.
7. Kawamura E, Habu D, Hayashi T, Oe A, Kotani J, Ishizu H, Torii K, Kawabe J, Fukushima W, Tanaka T, Nishiguchi S, Shiomi S. Natural history of major complications in hepatitis C virus-related cirrhosis evaluated by per-rectal portal scintigraphy. *World J Gastroenterol.* 2005;11(25):3882-6. PMID: 15991287.
8. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10. PMID: 16729298.
9. Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2011;46(1):92-100. PubMed PMID: 20711614.
10. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, Kudo M,