

SVRが期待できない症例は、新規抗HCV薬の登場までの治療待機も選択肢となるが、待機期間中の発癌の危険性を勘案することも必要である。個々の症例に対する個別化の治療方針を立てるためには、発癌リスクと治療効果予測が重要である。

武蔵野赤十字病院、および厚生労働省科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「データマイニング手法を用いた効果的なC型肝炎治療法に関する研究(研究代表者:泉 並木)」研究班では、5年以上経過観察したC型慢性肝炎からの発癌に関わる因子をデータマイニング解析で分析し、簡単な臨床検査の組み合わせで、発癌リスクを予測するモデルを構築した。また、genotype 1型、高ウイルス量のC型慢性肝炎に対してペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行した症例の臨床データをデータマイニングで分析し、簡単な臨床検査の組み合わせで治療開始前にSVRが得られる確率を予測するモデルを構築した。さらにウイルス遺伝子検査や*IL28B*の知見も取り入れて、より精密に治療効果予測を行うためのモデルも作成した。本項では、データマイニング手法を用いたC型慢性肝炎に対する個別化治療戦略について解説する。

1 データマイニング解析

データマイニングとは大量のデータを網羅的に解析する統計手法であり、あらかじめ仮説を設定せずに解析することで有用な情報を発見する技術である。さまざまな手法があるが、医師が臨床的な判断を行う思考形態に即した結果が得られるのが決定木解析である。決定木解析では、調べたい事象(例えば発癌やSVR)をまず設定すると、母集団の中からその事象が起こる確率が高い群、低い群を層別化して分類していく。その分析過程はコンピューターソフトウェアが自動的に行う。具体的には、分類に有用な因子を探索し、その因子に基づいて症例を2群に分類し、さらに分類されたそれぞれのグループに対して同様の探索を繰り返す。有意な判別因子がなくなるまでこのプロセ

スは反復される。これにより症例がフローチャート構造に分類される⁸⁾。その分類の妥当性は、モデル作成の解析の対象症例とは別の検証用の症例を当てはめ、再現性を確認することで検証ができる。いったん予測決定木が作成できれば、個々の症例のデータを当てはめて判別木をたどるだけで結果にたどりつくことができるため、通常の統計解析よりも臨床での活用に適した解析である。

II 5年以内の発癌リスクの予測

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は日進月歩であり、新規治療薬が登場するごとにSVR率が向上し、有害事象は軽減している。治療待機するほど、治癒確率が高くて副作用の少ない治療法を選択できる可能性が高まるが、治療待機中の発癌は回避したい。すなわち治療時期を判断するうえで、発癌リスクを把握することは重要である。5年以上経過観察したC型慢性肝炎1,003例を対象とし、5年以内に発癌する確率を予測するデータマイニング解析を施行した結果、発癌と関連する因子は年齢、血小板数、アルブミン値、AST値であった⁹⁾(図1)。全体での5年以内の発癌率は6.2%だったが、60歳以上で血小板数15万未満かつアルブミン4.0g/dL未満の発癌率が最も高く5年発癌率が20.9%であった。次に発癌率が高いのは、60歳以上、血小板15万未満でアルブミン値4.0g/dL以上だがAST値が40IU/L以上の症例で、5年発癌率が7.3%であった。これに対し、AST値40IU/L未満では発癌率0%、また60歳以上で血小板数15万以上でもアルブミン値3.75g/dL未満であれば5年発癌率は6.3%、アルブミン値3.75g/dL以上であれば5年発癌率は1.5%であり、血小板数とアルブミン値の組み合わせは発癌を予測する有用なマーカーであった。60歳未満で血小板数が15万以上の5年発癌率は0.8%であった。モデル作成には使用しなかった600症例による外部検証で再現性は非常に良好であった。発癌リスクを把握することで、ウイルス排除を目標としたインターフェロン治療、あるいは

図1 5年以内の発癌予測モデル
(文献9より改変引用)

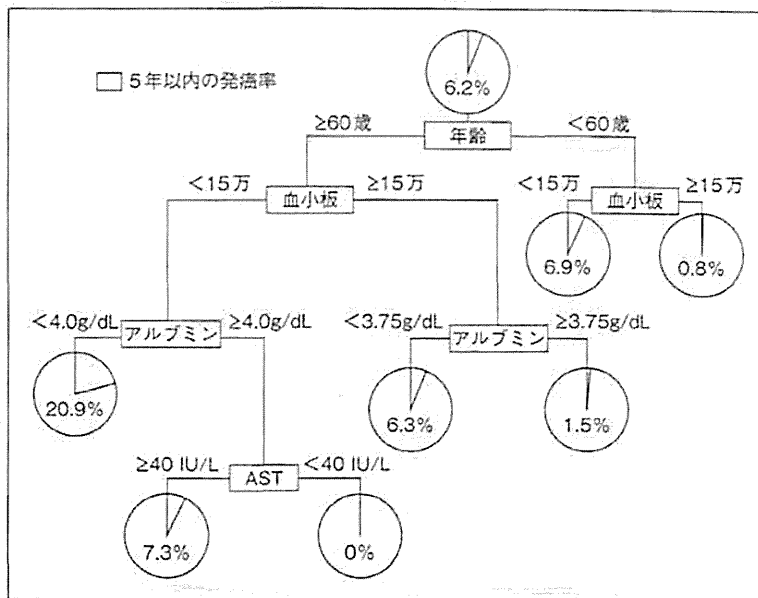
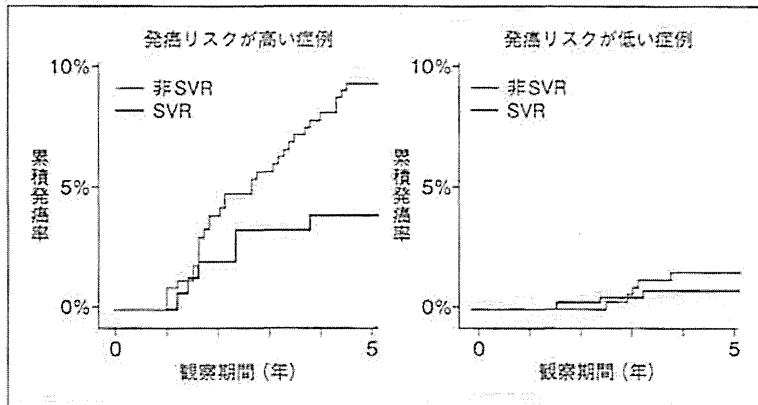


図2 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法による発癌抑制効果
(文献9より改変引用)



は発癌抑制を目標としたインターフェロン少量長期療法や肝底護療法を勧めるエビデンスとして利用でき、肝細胞癌スクリーニングの画像検査計画を立てるうえでも重要な情報になる。発癌リスクの高い症例では綿密な肝細胞癌の画像サーベイランスが必要であり、早期に抗ウイルス治療を検討する必要がある。一方発癌リスクの低い症例では、将来の次世代治療薬まで待つことも選択肢となる。

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑制効果を検討するため、多施設共同研究によりペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行い5年以上経過観察した1,072例(SVR 472例、非SVR 600例)のデータを収集し、発癌予測

モデルに当てはめて、治療効果と発癌抑制効果の関連性を検討した。治療前の発癌リスクを揃えた解析を行った結果、発癌リスクの高い症例においては、SVRが得られれば5年発癌率は4.5%、SVRが得られなければ5年発癌率は9.5%であり、SVRにより発癌率が有意に抑制された(p=0.04)。一方、発癌リスクが低い症例では、SVRと非SVRの5年発癌率はそれぞれ0.9%と1.8%であり、少なくとも5年の経過観察の範囲内では有意差はなかった。すなわち発癌リスクの高い症例においてこそ、抗ウイルス療法を行いHCV駆除することが発癌抑制において重要な意味をもつ⁹⁾(図2)。

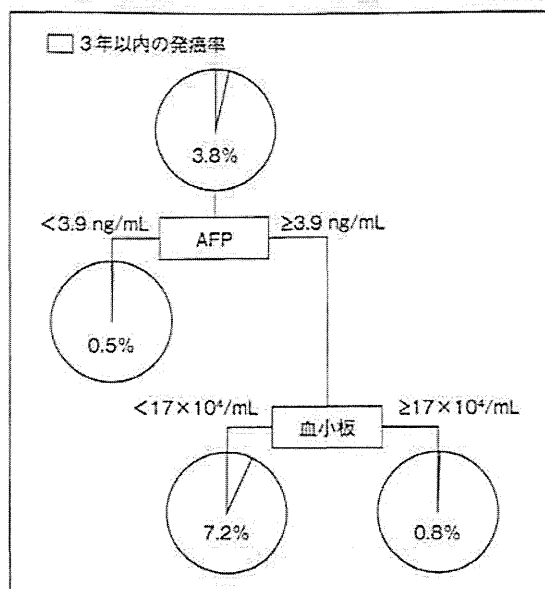


図3 3年以内の発癌予測モデル

III 3年以内の発癌リスクの予測

C型肝炎に対する新規治療薬の登場サイクルは短くなっており、より短期間における発癌リスクの評価も重要である。3年以上経過観察したC型慢性肝炎を対象とし、3年以内に発癌する確率を予測するデータマイニング解析を施行した結果、発癌と関連する因子はAFP値と血小板数であった(図3)。全体での3年以内の発癌率は3.8%だったが、AFP値が3.9 ng/mL以上で血小板数17万未満の発癌率が最も高く7.2%であったのに対し、それ以外の症例では0.5~0.8%であった。この結果は、発癌リスクが低く、数年の治療待機が可能な症例の選択に有用である。

IV 一般検査を用いたペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測

Genotype 1型、高ウイルス量のC型慢性肝炎でペグインターフェロン・リバビリン併用療法を

施行した1,276例のデータを多施設共同研究により収集し、一般的な検査のみで治療効果を予測するモデルを作成した結果、年齢、AFP値、血小板数、 γ -GTP値、性別が治療効果と関連する因子であった(図4)。50歳未満のSVR率は70%に対し50歳以上では41%であり、50歳未満でもAFP値が8ng/mL未満のSVR率77%に対し、8ng/mL以上ではSVR率は44%であった。50歳以上では血小板数が12万未満のSVR率は22%に対し、血小板数12万以上で γ -GTP値が40 IU/L以上だとSVR率が低下した。さらに性別も組み合わせることで、症例は7つのグループに分類され、SVR率は最高で77%、最低で22%であった。共同研究により国立病院機構のデータを当てはめた外部検証を行った結果でも、このモデルの再現性は非常に良好であった¹⁰⁾。このモデルは、日常診療で簡単に入手可能な項目のみを使用しているため個々の患者データを当てはめることが容易であり、一般臨床医がインターフェロンによりウイルス学的反応が得られやすい症例を同定し積極的に治療を勧めるためのツールとして利用できる。

V IL28B 遺伝子を含むペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測

2009年にゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)により、*IL28B* 遺伝子近傍の1塩基多型(SNP)がC型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果を規定することが明らかとなった^{5~7)}。データマイニング解析では、*IL28B*、血小板数、ISDR、およびHCV RNA量がSVRと関連する因子として同定された(図5)。*IL28B*がメジャーアレルで血小板数が14万以上だとSVR率は66%。さらにHCV RNAが比較的低値だとSVR率は90%であった。血小板数が14万未満でもISDR変異数が2個以上だとSVRは75%であった。ISDR変異数0~1個と2個以上では、HCV

図4 一般検査を用いたペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測モデル
(文献 10 より改変引用)

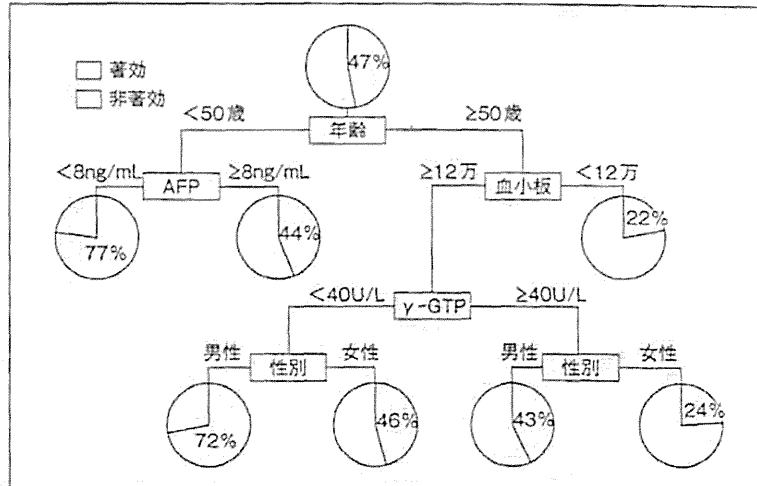
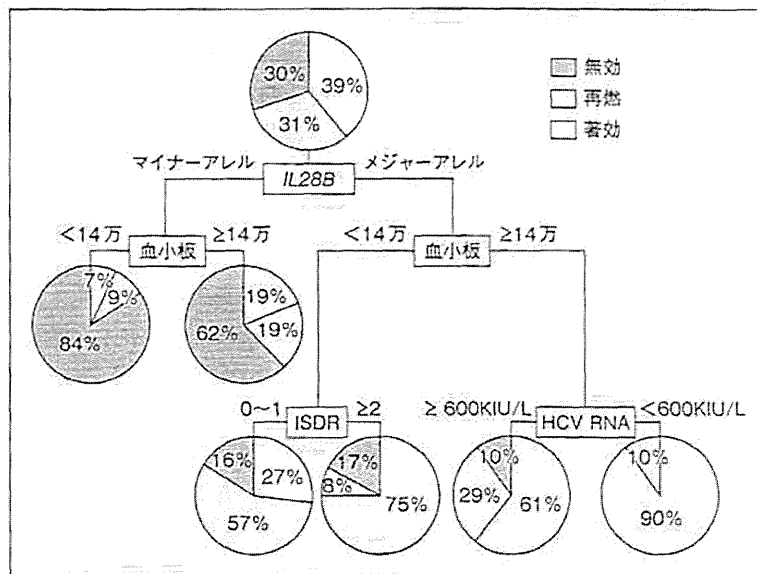


図5 IL28B 遺伝子を含むペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測モデル
(文献 11 より改変引用)



II 診断編

RNA が陰性化しない無効例はそれぞれ 16%、17%と変わらないのに対し、再燃は変異数 0~1 では 57%であり、変異数 2 個以上の 8%と比較し高率であった。一方、IL28B がマイナーアレルかつ血小板数が 14 万未満だと無効率は 84%で SVR 率は 7%ときわめて難治であった¹¹⁾。治療開始後 4 週で HCV RNA が陰性化した症例はきわめて SVR 率が高い。そこで治療開始後 4 週の反応性をデータマイニング解析結果に加味して検討すると、4 週時点でウイルスが消失した症例では IL28B にかかわらず高率 (97%) に SVR が得

られるのに対し、4 週時点でウイルスが消失しなかった症例では、IL28B、血小板数、ISDR ともに有意な治療効果の予測因子であった (図 6)¹²⁾。

VI ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で 12 週以内に HCV RNA が陰性化した症例からの再燃の予測

治療開始後 12 週以内に HCV RNA が陰性化した症例の再燃率は 20~30%である。4 週以降 12

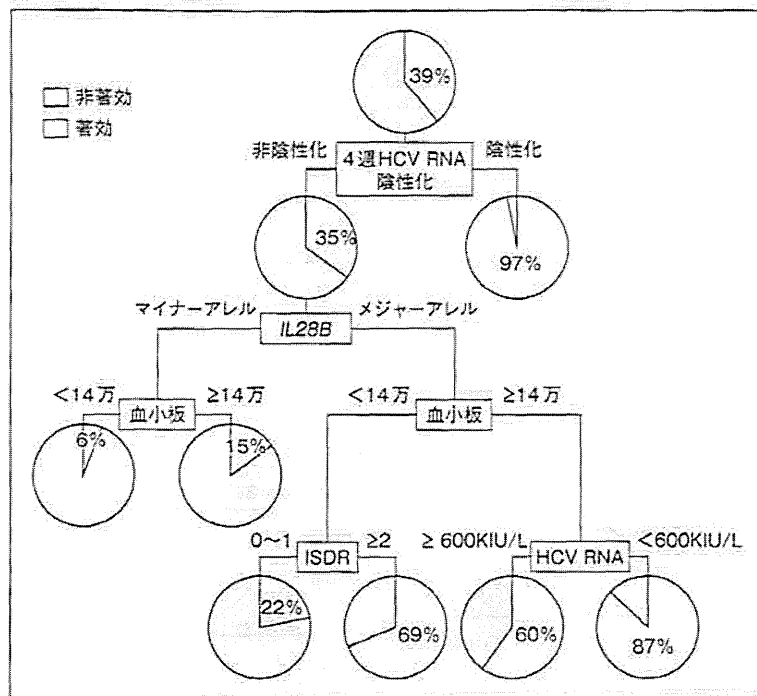


図6 4週治療反応性とIL28B遺伝子を含むペグインターフェロン・リビリン併用療法の治療効果予測モデル (文献12より改変引用)

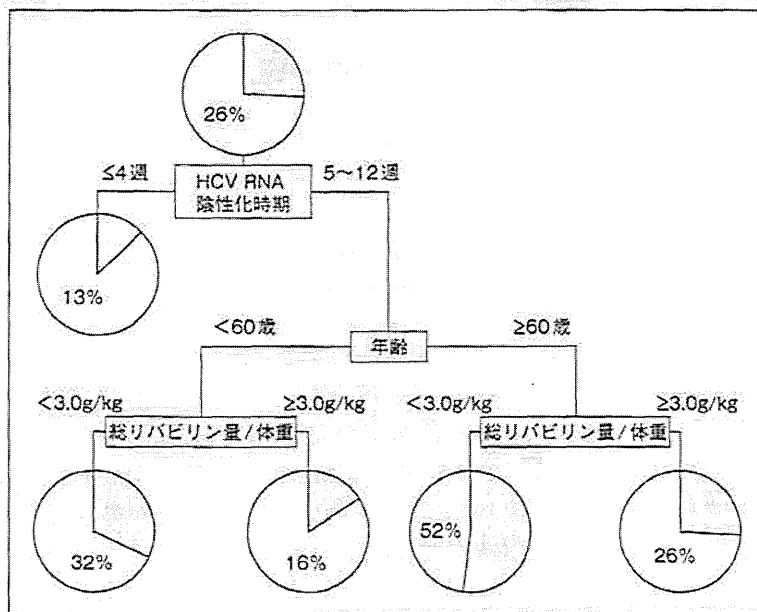
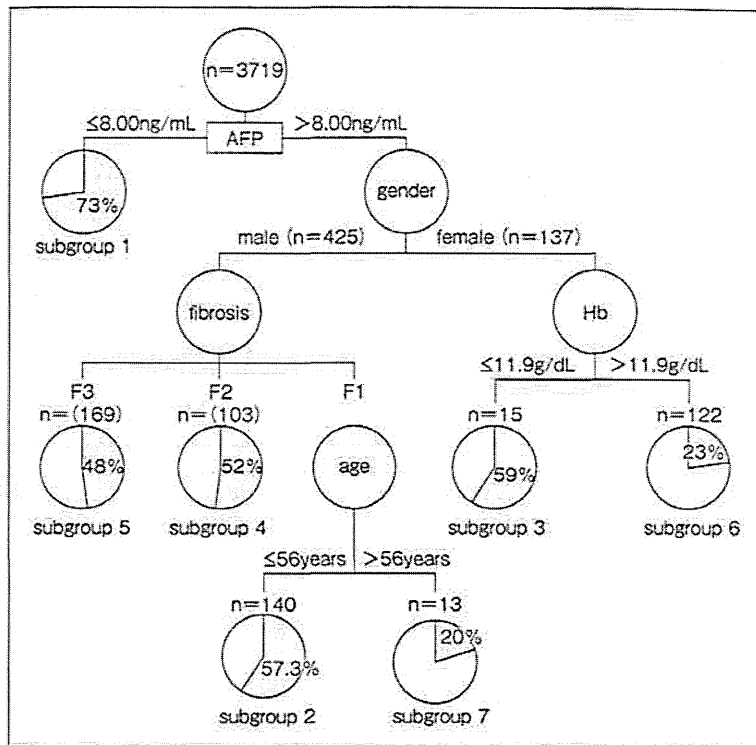


図7 ペグインターフェロン・リビリン併用療法で12週以内にHCV RNAが陰性化した症例からの再燃の予測モデル (文献13より改変引用)

週以内にHCV RNAが陰性化した症例を対象としたデータマイニング解析で、年齢と総リビリン投与量が再燃を規定する重要な因子であり(図7)、60歳未満からの再燃率は22%に対し、60歳以上では41%であり、60歳未満の症例の中

でも体重当たり3.0g以上のリビリンを投与した症例からの再燃率は16%であったのに対し、3.0g未満では32%であった。60歳以上の高齢者でも同様に、体重当たり3.0g以上のリビリンを投与した症例からの再燃率は26%であったの

図8 エジプトでのペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療中 HCV RNA 陰性化予測モデル
(文献 14 より改変引用)



に対し、3.0g未満では52%であり、3.0g以上のリバビリンを投与することにより再燃率が半分に減少することが明らかとなった¹³⁾。

Ⅶ 他施設から報告されたデータマイニングモデル

C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果を予測するためのデータマイニング解析は他施設からも報告されている。Zayedらによるエジプトからの報告では、AFP値、年齢、性別、肝線維化、ヘモグロビン値の組み合わせで、治療中のHCV RNAの陰性化の確率が最大で73%、最低で20%の7グループを同定した¹⁴⁾(図8)。Genotype 4が大半を占めるエジプトでも、日本人のgenotype 1bと同様の因子が判別因子として選択されたのは興味深い。Chayamaらは、年齢、コレステロール値、性別、コアアミノ酸置換、ISDR変異、 γ -GTP値、治療期間の組み合わせで、SVRの確率が最大で84%、

最低で3%の10グループを同定した¹⁵⁾。特に重要な知見として、46.5歳以上、コレステロール値211.5mg/dL未満の女性においては、治療期間48週ではSVRが29%に対し、72週治療を行うと58.5歳未満であれば71%にSVRが得られることを示した(図9)。

まとめ

C型慢性肝炎に対する治療時期を検討する際には、発癌リスクの程度とSVRが得られる確率を勘案する必要がある。簡単な血液検査の組み合わせで、個々の症例における3~5年以内の発癌リスクをリアルタイムに把握することができる。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果の予測においては、一般検査だけでSVRが70%以上期待できる症例を同定でき、さらにIL28B遺伝子を加えることで予測精度は向上する。データマイニング解析の結果から、再燃を予防するために必要なリバビリン量や、治療期間を延長するメリットのある症例など、臨床に直結する重

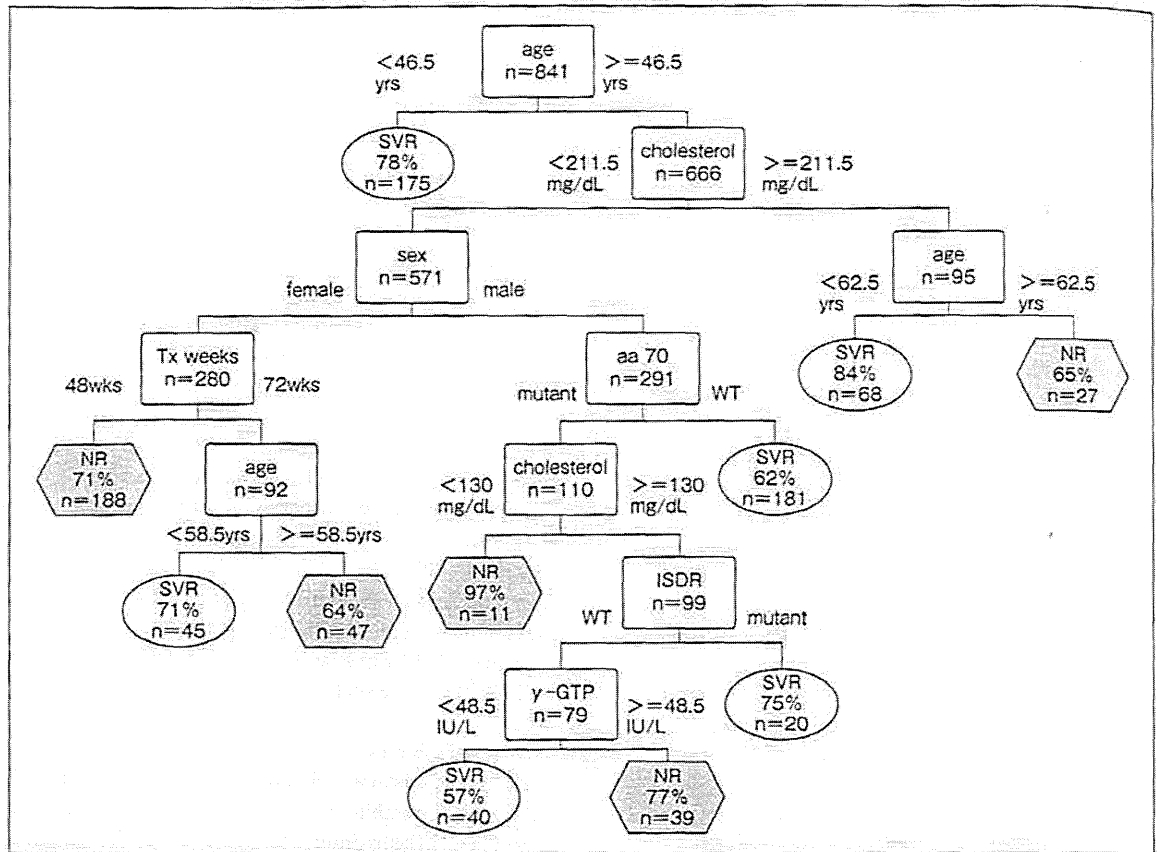


図9 ベグインターフェロン・リバビリン併用療法のSVR予測モデルによる72週治療適応例の同定 (文献15より改変引用)

要な情報も得られる。

データマイニングの解析結果はフローチャート形式で示されるため、外来やベッドサイドで簡単に利用できる。発癌リスク予測モデルは、肝細胞癌のスクリーニング画像検査の計画や、治療必要性の判断に活用でき、また入手できる臨床情報に応じて、治療効果を予測するモデルを使い分けることにより、個々の症例に応じたインフォームドコンセントが可能となる。

(黒崎雅之・泉 並木)

文献

1) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al.: Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype

1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 54: 1317-1324, 2009

- 2) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, et al.: Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 40: 135-144, 2010
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al.: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334: 77-81, 1996
- 4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al.: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48: 372-380, 2005
- 5) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al.: Genome-wide association of IL28B with response to pegylat-

- ed interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009
- 6) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. : IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41 : 1100-1104, 2009
 - 7) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009
 - 8) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, et al. : A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 40 : 251-260, 2010
 - 9) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, et al. : Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 56 : 602-608, 2012
 - 10) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, et al. : Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 46 : 401-409, 2011
 - 11) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, et al. : Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 54 : 439-448, 2011
 - 12) Kurosaki M, Izumi N. : Reply to : "Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using RVR". *J Hepatol* 55 : 1164-1166, 2011
 - 13) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, et al. : Age and total ribavirin dose are independent predictor of relapse among early virological responders to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther* 17 : 35-43, 2012
 - 14) Zayed N, Awad AB, El-Akel W, et al. : The assessment of data mining for the prediction of therapeutic outcome in 3719 Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 37 : 254-261, 2013
 - 15) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, et al. : Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 46 : 545-555, 2011

Original Article

Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic hepatitis B virus patients during nucleoside/nucleotide analog therapy

Etsuro Orito,¹ Chitomi Hasebe,² Masayuki Kurosaki,³ Yukio Osaki,⁴ Kouji Joko,⁵ Hiroshi Watanabe,⁶ Hiroyuki Kimura,⁷ Norihiro Nishijima,⁴ Atsunori Kusakabe,¹ Namiki Izumi³ and the Japanese Red Cross Liver Network

¹Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Nagoya, ²Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Asahikawa Hospital, Asahikawa, ³Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Musashino Hospital, Musashino, ⁴Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Osaka Hospital, Osaka, ⁵Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Matsuyama Hospital, Matsuyama, ⁶Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital, Fukuoka, and ⁷Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan

Aim: Some patients develop hepatocellular carcinoma (HCC) during nucleoside/nucleotide analog (NA) therapy even if alanine aminotransferase (ALT) or hepatitis B virus (HBV) DNA levels are sufficiently reduced. The aim of this study is to identify the risk factors of development of HCC during NA therapy.

Methods: Six hundred and two patients were analyzed who were continuously receiving NA for chronic HBV infection. The patients who developed HCC previously or within 1 year of therapy were excluded. In the patients studied, the median duration of therapy was 90 months. A total of 492 patients had chronic hepatitis (CH) and 110 had liver cirrhosis (LC).

Results: In 602 patients, the rate of normalization of ALT, loss of serum HBV DNA and development of HCC were 90.4%, 55.4%, and 6.1%, respectively. The significant risk factors of development of HCC were LC status and duration of therapy. The annual incidence of HCC in LC patients was 2.53%/year,

compared with 0.34%/year in CH patients. When the relation between the incidence of HCC and the response to therapy was evaluated, in patients with normalization of ALT level, loss of HBV DNA by real-time polymerase chain reaction or hepatitis B e-antigen seroconversion, the incidences of HCC was reduced to some extent. However, none of the patients who achieved hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance during NA therapy developed HCC.

Conclusion: LC status was the significant risk factor of development of HCC during NA therapy. However, none of the patients who showed HBsAg seroclearance developed HCC. The ultimate goal of therapy for reduced risk of HCC may be HBsAg seroclearance.

Key words: hepatitis B surface antigen seroclearance, hepatitis B virus DNA, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, nucleoside/nucleotide analog therapy, risk factors

INTRODUCTION

HEPATITIS B VIRUS (HBV) can cause chronic hepatitis (CH), liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC).¹⁻³ To prevent progression of liver diseases, nucleoside/nucleotide analogs (NA), such as lamivudine, adefovir or entecavir, are used widely for

antiviral therapy of chronic HBV infection.⁴⁻⁶ During NA therapy, alanine aminotransferase (ALT) and HBV DNA levels are often reduced within normal ranges or under the detection limit. However, it is true that some patients develop HCC during NA therapy.⁷

The conventional goals of antiviral therapy for patients with chronic HBV infection should be hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion, normalization of ALT level and loss of serum HBV DNA. Ultimately, loss of hepatitis B surface antigen (HBsAg), namely HBsAg seroclearance, is desirable. However, HBsAg seroclearance during NA therapy is very rare, especially in Asian countries.⁸ It was reported that low serum HBsAg levels were associated with a low risk of HCC in patients with low HBV DNA levels.⁹ Hence, the surrogate goals of NA therapy could be normalization

Correspondence: Dr Etsuro Orito, Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, 2-9 Myoken-cho, Showa, Nagoya 466-8650, Japan. Email: orito@nagoya2.jrc.or.jp
Conflict of interest: None of the authors received funding from the manufacturers of the drugs or laboratory agents used in this study.

Received 3 June 2014; revision 2 September 2014; accepted 17 September 2014.

of ALT levels, loss of HBV DNA and HBeAg seroconversion.

Recent studies have reported that the incidence of development of HCC in patients receiving NA was significantly reduced, compared with non-therapy patients.^{10,11} In addition, it was shown that a high proportion of patients with LC during NA therapy carried a higher risk of HCC, compared with those with CH.¹¹⁻¹³ However, the relationship between the risk of HCC during NA therapy and the responses of NA therapy is not clear.

The aim of the present study was to identify the risk factors for the development of HCC during NA therapy and the relation with the responses to the therapy.

METHODS

Patients

SEVEN HUNDRED AND seventy-two patients receiving NA therapy were recruited retrospectively from the 15 hospitals in the Japanese Red Cross Liver Network. All patients were HBsAg positive for more than 1 year, serum HBV DNA positive before NA therapy, and negative for anti-hepatitis C virus or anti-HIV. Of 772 patients, 25 were excluded because they developed HCC before commencement of NA therapy or developed HCC within 1 year of NA therapy. In addition, 145 patients were excluded because of lack of data of quantitative HBsAg levels. Therefore, 602 patients were analyzed in this study.

Of 602 patients, 492 had CH and 110 had LC. Two hundred and ten patients were diagnosed by liver biopsy with their written informed consent, and the other patients were diagnosed by clinical findings, laboratory data and computed tomography or magnetic resonance imaging. Of 602 patients, 405 patients were receiving entecavir, 56 were receiving lamivudine, 67 switched from lamivudine to entecavir and 74 switched from lamivudine alone to lamivudine and adefovir. All patients were receiving NA continuously for more than 1 year until the end of follow up.

Methods

To detect development of HCC during NA therapy, all patients underwent ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging for screening HCC at least every 6 months.

The duration of NA therapy was defined as the months from the start of therapy to the final month of the continuous therapy. If HCC was detected during

therapy, the duration was stopped at the month of detection of HCC.

The normal ALT level was defined as less than 40 IU/L in this study. The serum HBV DNA level was determined by real-time polymerase chain reaction (PCR) or transcription-mediated amplification (TMA).

Loss of HBV DNA was defined as negative state by real-time PCR. In only 53 patients, HBV DNA were determined by TMA. Thus, analysis of the relationship between the incidence of HCC and loss of HBV DNA was evaluated in the patients determined only by real-time PCR.

Hepatitis B surface antigen levels were quantitatively determined by chemiluminescent immunoassay (CLIA) or chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA). The upper limits of detection of CLIA or CLEIA were 2000 or 250 IU/mL, respectively. The lower limits of detection of CLIA or CLEIA were 0.05 or 0.03 IU/mL, respectively. Thus, in this study, HBsAg seroclearance was defined as HBsAg levels of less than 0.05 IU/mL by CLIA or less than 0.03 IU/mL by CLEIA.

Because only approximately 35% of all the patients were diagnosed by liver biopsy, we used two other methods to confirm the risk of HCC in cirrhotic patients with advanced liver fibrosis. The first method was a stratification by platelet count less than or $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ or more.^{14,15} In addition, the other method was a stratification by FIB-4 index, less than or 3.25 or more. These platelet count or FIB-4 index were considered to be good indicators of cirrhosis or advanced liver fibrosis.^{16,17}

This study was designed and performed in accordance with the provision of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines, and was approved by the institutional review board in all attending hospitals.

Statistical analyses were carried out using the Wilcoxon rank sum test, the χ^2 -test or Fisher's exact test in the univariate analyses, and by the Cox proportional hazard model in the multivariate analysis. Statistical significance level was set at $P < 0.05$.

RESULTS

THE BASELINE CHARACTERISTICS of the patients studied are shown in Table 1. The median age was 52 years (range, 21-79), and the male:female ratio was 381:221. The median duration of NA therapy was 90 months (range, 12-204). The ratio of CH:LC disease status was 492:110, and the family history of yes:no:unknown HCC was 64:375:163. The laboratory findings were: median ALT, 69 IU/L (range, 9-2821); median platelet count, $16.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ (range,