

C 型肝炎効ウイルス療法開始前に存在した代償性肝硬変・肝癌根治治療の HCV 排除後の 予後に対する影響

研究協力者 豊田秀徳 大垣市民病院 消化器内科 部長

研究要旨

大垣市民病院において経口抗ウイルス薬（DAAs）により C 型肝炎ウイルス（HCV）を排除した症例（SVR 例）において、抗 HCV 治療開始前に存在した代償性肝硬変および肝細胞癌根治治療の既往が、SVR 後の全生存率におよぼす影響について検討した。

DAAs 治療により SVR を達成した 827 例において、SVR 後の死亡率と死亡原因（肝疾患関連死亡率・非肝疾患関連死亡率）、SVR 後死亡に関連する因子について解析した。SVR 後死亡は 47 例（5.7%）で、内訳は肝疾患関連死亡 16 例（34.0%：肝細胞癌 16 例・肝不全 4 例）、非肝疾患関連死亡 31 例（66.0%）であった。

多変量解析を行うと SVR 後死亡に関連する因子は高齢・男性・HCV genotype 2・DAA 治療開始前肝癌根治治療の既往であった。

DAAs 治療前に代償性肝硬変であった 257 例と肝硬変のなかった 570 例を年齢・性別・HCV genotype・肝癌根治治療既往の有無で propensity score matching を行った各群 180 例で比較すると、SVR 後の脂肪率に有意差は認めなかった（ $p=0.4723$ ）。

一方 DAAs 治療前に肝癌根治治療既往のあった 120 例と肝硬変のなかった 707 例を年齢・性別・HCV genotype・代償性肝硬変の有無で propensity score matching を行った各群 110 例で比較すると、肝癌既往を有する症例の SVR 後死亡率は有意に高かった（ $p=0.0391$ ）。

上記の検討から、DAAs 治療前に肝硬変への進展がみられていても、代償性であれば DAAs 治療による HCV 排除（SVR）によりその生存への影響は克服できる可能性が考えられた。一方、HCC の既往は、根治例であっても SVR 後に強く影響しており、SVR により克服することは困難であった。

HCV 感染は肝線維化の進展度・HCC の根治治療の既往の有無にかかわらず抗 HCV 療法による治療が推奨されるが、とりわけ HCC の発生後は生命予後に対する影響は克服できないため、HCC 発生前に HCV 排除を行うことは必須であると考えられた。今後治療適応拡大となった非代償性肝硬変を含めた肝硬変症の SVR 後の生命予後への影響についても検討する必要があると考えられた。

共同研究者

安田 諭 大垣市民病院消化器内科 医長
多田俊史 姫路赤十字病院内科 医長
熊田 卓 岐阜協立大学看護学部 教授

A. 研究目的

C 型慢性肝炎症例においては、直接作動型抗ウイルス薬（DAAs）の臨床使用により、ほぼ全例で C 型肝炎ウイルス（HCV）の排除（SVR）が可能となった。そしてインターフェロンによる SVR 例と同様に、HCV 排除による C 型慢性肝炎症例の全生存率の改善が期待されている。

一方、治療の忍容性の高さから DAAs 治療においては、肝硬変症例や肝細胞癌（HCC）既往例でも高

率に SVR を達成している。これら生命予後に影響をおよぼす因子の DAAs 治療前の存在が、SVR 後の生命予後に影響をおよぼすか否かはまだはっきりとは確認されていない。

今回、当施設において DAAs 治療により SVR を達成した症例において、DAAs 治療前に存在した代償性肝硬変および HCC 根治治療の既往が SVR 後の生存率に影響をおよぼすか否かについて、その死因とともに検討した。

B. 研究方法

当院において DAAs 治療により HCV 排除 (SVR) を達成した 827 例において、その後の予後を追跡し、SVR 後の死亡率・死亡原因 (肝疾患関連死亡率・非肝疾患関連死亡率) を明らかにするとともに、SVR 後の死亡に関連する因子について多変量解析で検討した。また SVR 例を DAAs 治療前の代償性肝硬変の有無および HCC 根治治療の有無により 2 群に分け、propensity score matching を行って各 2 群の背景因子を補正した後に SVR 後の生存率を比較した。

C. 研究結果

① DAAs 治療による SVR 後の死亡率と死亡原因

827 例中、SVR 後中央値で 1078 日の観察で 47 例 (5.7%) が死亡した。死因としては肝関連疾患死が 16 例 (34.0%) でうち HCC が 12 例 (25.5%)、肝不全が 4 例 (8.5%) であった。一方、31 例 (66.0%) は非肝関連疾患死であった。

② DAAs 治療による SVR 後死亡に関与する因子

DAAs 治療による SVR 後死亡に関与する因子について多変量解析を行うと、SVR 後死亡に関連する因子は高齢・男性・HCV genotype 2・DAA 治療開始前肝癌根治治療の既往であった。一方、DAAs 治療前に存在する代償性肝硬変は SVR 後死亡に独立して関与する因子ではなかった (表 1)。

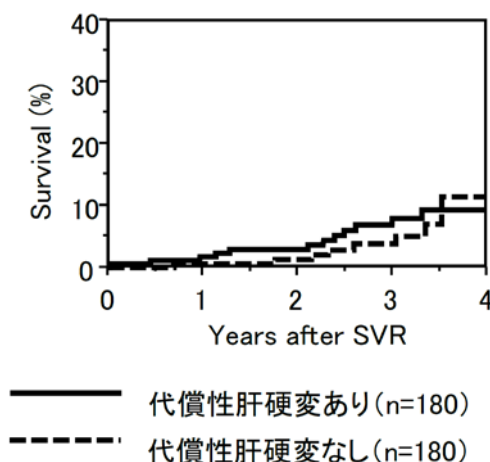
表 1: SVR 後死亡に関与する因子 (多変量解析)

Factors		リスク比 (95% C.I.)	p value
年齢	per 1.0	1.067 (1.028-1.112)	0.0004
性別	女	1	
	男	2.129 (1.184-3.958)	0.0113
HCV genotype	1	1	
	2	2.622 (1.432-4.731)	0.0021
DAA 前肝硬変	なし	1	
	あり	1.349 (0.705-2.598)	0.3657
DAA 前 HCC 既往	なし	1	
	あり	3.597 (1.874-6.946)	0.0001

③ DAAs 治療前に存在した代償性肝硬変の SVR 後死亡率に対する影響

SVR 例 827 例中、DAAs 治療前に代償性肝硬変の診断であった症例は 257 例 (31.1%)・肝硬変のなかった症例は 570 例 (68.9%) であった。この 2 群において、年齢・性別・HCV genotype・HCC 根治治療既往の有無について propensity score matching を行って背景を揃え、各群 180 例を抽出した。これら 2 群の SVR 後の予後を比較すると、2 群間で死亡率に有意差は認めなかった (図 1)。

図 1: DAAs 前の代償性肝硬変の有無による SVR 後の死亡率 (propensity score matching 後)

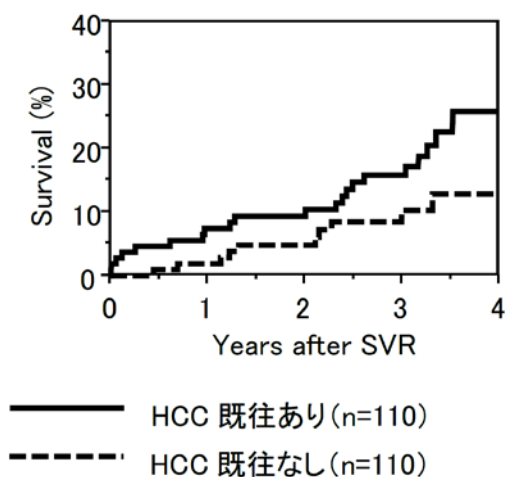


SVR 後の死因について検討すると、DAAs 治療前に肝硬変を認めなかった症例においては非肝関連疾患死 20 例 (95.2%)・肝関連疾患死 1 例 (4.8%) であったのに対して、DAAs 治療前に代償性肝硬変を認めた症例の死亡例 (26 例) では非肝関連疾患死 11 例 (42.3%)・肝関連疾患死 15 例 (57.7%・うち肝癌死 12 例 46.2%) であった。しかしながら、HCC 根治治療例を除いて検討すると、DAAs 治療前に代償性肝硬変を認めた症例の死亡例 (7 例) は非肝関連疾患死 4 例 (57.1%)・肝関連疾患死 3 例 (42.9%・うち肝癌死 1 例 14.3%) と半数以上は非肝関連疾患死であった。

④DAAs 治療前に存在した HCC 根治治療既往の SVR 後死亡率に対する影響

SVR 例 827 例中、DAAs 治療前に HCC の根治治療歴を有する症例は 120 例 (14.5%)・HCC 歴のない症例は 707 例 (85.5%) であった。この 2 群において、年齢・性別・HCV genotype・肝硬変の有無について propensity score matching を行って背景を揃え、各群 110 例を抽出した。これら 2 群の SVR 後の予後を比較すると、HCC の根治治療歴のある群の死亡率は HCC 既往歴のない群に比し有意差に高かった (図 2)。

図 2 : DAAs 前の HCC 根治治療既往の有無による SVR 後の死亡率 (propensity score matching 後)



この 2 群を比較すると、HCC の既往のない群の死亡例 (10 例) では 9 例 (90%) が非肝疾患関連死亡であったのに対して、HCC 根治治療の既往のある群の死亡例 (22 例) 中 12 例 (54.6%) と半数以上が HCC により死亡していた。

D. 結論

上記の検討から、DAAs 治療前に肝硬変への進展がみられていても、代償性であれば DAAs 治療による HCV 排除 (SVR) によりその生存への影響は克服できる可能性が考えられた。一方、HCC の既往は、根治例であっても SVR 後に強く影響しており、SVR により克服することは困難であった。HCV 感染は肝線維化の進展度・HCC の根治治療の既往の有無にかかわらず抗 HCV 療法による治療が推奨されるが、とりわけ HCC の発生後は生命予後に対する影響は克服できないため、HCC 発生前に HCV 排除を行うことは必須であると考えられた。今後治療適応拡大となった非代償性肝硬変を含めた肝硬変症の SVR 後の生命予後への影響についても検討する必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Chuma M, Uojima H, Numata K, Hidaka H, Toyoda H, Hiraoka A, Tada T, Hirose S, Atsukawa M, Itokawa N, Arai T, Kako M, Nakazawa T, Wada N, Iwasaki S, Miura Y, Hishiki S, Nishigori S, Morimoto M, Hattori N, Ogushi K, Nozaki A, Fukuda H, Kagawa T, Michitaka K, Kumada T, Maeda S. Early changes in circulating FGF19 and Ang-2 levels as possible predictive biomarkers of clinical response to lenvatinib therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* (in press).
- Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wong VWS, Peleg N, Shlomai A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* (in press).
- Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, Toyoda H, Chuma M, Nakamura M, Uojima H, Takaguchi K, Ikeda H, Watanabe T, Ogawa S, Itokawa N, Arai T, Hiraoka A, Asano T, Fujioka S, Ikegami T, Shima T, Ogawa C, Akabane T, Shimada N, Fukunishi S, Abe H, Tsubota A, Genda T, Okubo H, Mikami S, Morishita A, Moriya A, Tani J, Tachi Y, Hotta N, Ishikawa T, Okanoue T, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K, Maeda S. The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: A comprehensive analysis of a prospective multicenter study. *Hepatol Int* (in press).

4. [Toyoda H](#), Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Iwakiri K, Kumada T, Tanaka Y, Okanoue T. Marked heterogeneity in the diagnosis of compensated cirrhosis of patients with chronic HCV infection in a real-world setting: a large, multicenter study from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
5. Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, [Toyoda H](#), Iwasa M, Ikegami T, Chuma M, Nozaki A, Uojima H, Hiraoka A, Fukunishi S, Yokohama K, Tada T, Kato K, Abe H, Tani J, Okubo H, Watanabe T, Hattori N, Tsutsui A, Senoh T, Yoshida Y, Okubo T, Itokawa N, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Arai T, Michitaka K, Iio E, Kumada T, Tanaka Y, Takei Y, Iwakiri K. Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolvaptan for hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
6. Cucchetti A, Zhong J, Berhane S, [Toyoda H](#), Shi KQ, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Ercolani G, Mazzaferro V, Kudo M, Cescon M, Pinna AD, Kumada T, Johnson PJ. The chances of hepatic resection curing hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* (in press).
7. Shimizu Y, Mizuno S, Fujinami N, Suzuki T, Saito K, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Tada T, [Toyoda H](#), Kumada T, Miura M, Suto K, Yamaji T, Matsuda T, Endo I, Nakatsura T. Plasma and tumoral glypican-3 levels are correlated in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* (in press).
8. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechene A, Pflanz K, Bedreli S, Schotten C, Geier A, Berg T, Fischer J, Vogel A, Bantel H, Weinmann A, Schattenberg JM, Huber Y, Wege H, von Felden J, Schulze K, Bettinger D, Thimme R, Sinner F, Schutte K, Weiss KH, [Toyoda H](#), Yasuda S, Kumada T, Berhane S, Wichert M, Heider D, Gerken G, Johnson PJ, Canbay A. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* (in press).
9. Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, [Toyoda H](#), Kumada T, Fujishiro M. Correlation of serum zinc levels with pathological and laboratory findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (in press).
10. Itami-Matsumoto S, Hayakawa M, Uchida-Kobayashi S, Enomoto M, Tamori A, Mizuno K, [Toyoda H](#), Tamura T, Akutsu T, Ochiya T, Kawada N, Murakami Y. Circulating exosomal miRNA profiles predict the occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with direct-acting antiviral-induced sustained viral response. *Biomedicines* (in press).
11. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, Tanaka J. Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis. *Hepatol Res* (in press).
12. Ogawa E, [Toyoda H](#), Iio E, Jun DW, Huang CF, Enomoto M, Hsu YC, Haga H, Iwane S, Wong G, Lee DH, Tada T, Liu CH, Chuang WL, Hayashi J, Cheung R, Yasuda S, Tseng CH, Takahashi H, Tran S, Yeo YH, Henry L, Barnett SD, Nomura H, Nakamuta M, Dai CY, Huang JF, Yang HI, Lee MH, Jun MJ, Kao JH, Eguchi Y, Ueno Y, Tamori A, Furusyo N, Yu ML, Tanaka Y, Nguyen MH for the REAL-C Investigators. HCV cure rates are reduced in patients with active but not inactive hepatocellular carcinoma- a practice implication. *Clin Infect Dis* (in press).
13. [Toyoda H](#), Yasuda S, Kumada T. Editorial: the emergence of nonhypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C – authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 169-170.
14. [Toyoda H](#), Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, Tsubota A, Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T. Real-world experience of 12-week DAA regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
15. Yang HI, Yeh ML, Wong GL, Peng CY, Chen CH, Trinh HN, Cheung KS, Xie Q, Su TH, Kozuka R, Lee DH, Ogawa E, Zhao C, Ning HB, Huang R, Li J, Zhang JQ, Ide T, Xing H, Iwane S, Takahashi H, Wong C, Wong C, Lin CH, Hoang J, Ie A, Henry L, [Toyoda H](#), Ueno Y, Gane EJ, Eguchi Y, Kurosaki M, Wu C, Liu C, Shang J, Furusyo N, Enomoto M, Kao JH, Yuen MF, Yu ML, Nguyen MH. REAL-B (Real-world Effectiveness from the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV) risk score for the prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with oral antiviral therapy. *J Infect Dis* (in press).
16. Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Michitaka K, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, [Toyoda H](#), Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y. Safety and efficacy of lenvatinib in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis

- with propensity score matching. *Hepatol Res* (in press).
17. Dang H, Yeo YH, Yasuda S, Huang CF, Iio E, Landis C, Jun DW, Enomoto M, Ogawa E, Tsai PC, Le A, Liu M, Maeda M, Nguyen B, Ramrakhiani N, Henry L, Cheung R, Tamori A, Kumada T, Tanaka Y, Yu ML, [Toyoda H](#), Nguyen MH. Cure with interferon free DAA is associated with increased survival in patients with HCV related HCC from both East and West. *Hepatology* (in press).
 18. Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Michitaka K. Early relative change in hepatic function with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncology* (in press).
 19. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Itokawa N, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Imai M, Atsukawa M, Hayama K, Nagano T, Koizumi Y, Fukunishi S, Yokohama K, Kudo M, Arai T. Post-progression treatment eligibility of unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib. *Liver Cancer* (in press).
 20. Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, [Toyoda H](#), Kumada T, Fujishiro M. Serum nutritional markers as prognostic factor for hepatic and extrahepatic carcinogenesis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Cancer* (in press).
 21. Hsu YC, Wong GLH, Chen CH, Peng CY, Yeh ML, Cheung KS, [Toyoda H](#), Huang CF, Trinh H, Xie Q, Enomoto M, Liu L, Yasuda S, Tanaka Y, Kozuka R, Tsai PC, Huang YT, Wong C, Huang R, Jang TY, Hoang J, Yang HI, Li J, Lee DH, Takahashi H, Zhang JQ, Ogawa E, Zhao C, Liu C, Furusyo N, Eguchi Y, Wong C, Wu C, Kumada T, Yuen MF, Yu ML, Nguyen MH. Tenofovir versus entecavir for hepatocellular carcinoma prevention in an international consortium of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* (in press).
 22. [Toyoda H](#), Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J, Kumada T. The emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1232-1238.
 23. Nouse K, Furubayashi Y, Shiota S, Miyake N, Oonishi A, Wakuta A, Kariyama K, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Shimada N, Ishikawa T, Tachi Y, Tada T, [Toyoda H](#), Kumada T. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (in press).
 24. Kariyama K, Nouse K, Wakuta A, Oonishi A, [Toyoda H](#), Tada T, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Ishikawa T, Takaguchi K, Tsutsui A, Shimada N, Kumada T. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma in Japan: position of curative therapies. *Liver Cancer* (in press).
 25. Han GH, Berhane S, [Toyoda H](#), Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, Kirstein M, Mosconi C, Hucke F, Palmer D, Pinato DJ, Sharma R, Ottaviani D, Jang JW, Labeur TA, van Delden OM, Pirisi M, Stern N, Sangro B, Meyer T, Fateen W, Garcia-Finana M, Gomaa A, Waked I, Rewisha E, Aithal GP, Travis S, Kudo M, Cucchetti A, Peck-Radosavljevic M, Takkenberg RB, Chan SL, Vogel A, Johnson PJ. Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization: a response-based approach. *Hepatology* (in press).
 26. Huang CF, Iio E, Jun DW, Ogawa E, [Toyoda H](#), Hsu YC, Haga H, Iwane S, Enomoto M, Lee DH, Wong G, Liu CH, Tada T, Chuang WL, Cheung R, Hayashi J, Tseng CH, Yasuda S, Tran S, Kam L, Henry L, Jeong JY, Nomura H, Park SH, Nakamuta M, Huang JF, Tai CM, Lo GH, Lee MH, Yang HI, Kao JH, Tamori A, Eguchi Y, Ueno Y, Furusyo N, Tanaka Y, Yu ML, Nguyen MH for the REAL-C Investigators. Direct-acting antivirals in East Asian hepatitis C patients: real-world experience from the REAL-C Consortium. *Hepatol Int* (in press).
 27. Tada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model. *J Med Virol* (in press).
 28. Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Tanaka H, Tamai T, Koizumi Y, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M. Important clinical factors in sequential therapy including lenvatinib against unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncology* (in press).
 29. Ikeda H, Watanabe T, Atsukawa M, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamuta M, Matsumoto N, Okuse C, Tada T, Tsutsui A, Yamashita N, Kondo C, Hayama K, Kato K, Itokawa N, Arai T, Shimada N, Asano T, Uojima H, Ogawa C, Mikami S, Ikegami T, Fukunishi S, Asai A, Iio E, Tsubota A, Hiraoka A, Nozaki A, Okubo H, Tachi Y, Moriya A, Oikawa T, Matsumoto Y, Tsuruoka S, Tani J, Kikuchi K, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T, the KTK49 Liver Study Group. Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve non-cirrhotic genotype 1 and 2 HCV patients in a real-world setting in Japan. *J Viral Hepat* (in press).
 30. Mizuno K, [Toyoda H](#), Yasuda S, Tada T, Kumada T, Sone Y, Tanaka J. The course of elderly patients with persistent hepatitis C virus infection without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* (in press).

- press).
31. Nakamura S, Nouse K, Okada H, Onishi H, Fujioka S, Araki Y, Iwadou S, Kumada T, [Toyoda H](#), Motomura K, Kariyama K, Kobashi H, Kaneyoshi T, Ando M, Moriya A, Taniguchi H, Morimoto Y, Hagihara H, Tanaka M. Hepatocellular carcinoma recurrence in HCV patients treated with direct-acting antivirals after curative treatment. *Hepatoma Res* 2019; 5: 16.
 32. Tada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (in press).
 33. Tada T, [Toyoda H](#), Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Tanaka J. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
 34. Ji F, Yeo YH, Wei MT, Ogawa E, Enomoto M, Lee DH, Iio E, Lubel J, Wang W, Wei B, Ide T, Preda CM, Conti F, Minami T, Bielen R, Sezaki H, Barone M, Kolly P, Chu PS, Virlogeux V, Eurich D, Henry L, Bass MB, Kanai T, Dang S, Li Z, Dufour JF, Zoulim F, Andreone P, Cheung RC, Tanaka Y, Furusyo N, [Toyoda H](#), Tamori A, Nguyen MH. Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* (in press).
 35. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiti K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Itokawa N, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Imai M, Atsukawa M, Hayama K, Nagano T, Koizumi Y, Kudo M. Prognostic factor of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions -multicenter analysis. *Cancer Med* (in press).
 36. [Toyoda H](#), Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, Fujioka S, Nakamuta M, Tada T, Yasuda S, Chuma M, Senoh T, Tsutsui A, Yamashita N, Hiraoka A, Michitaka K, Shima T, Akahane T, Itobayashi E, Watanabe T, Ikeda H, Iio E, Fukunishi S, Asano T, Tachi Y, Ikegami T, Tsuji K, Abe H, Kato K, Mikami S, Okubo H, Shimada N, Ishikawa T, Matsumoto Y, Itokawa N, Arai T, Tsubota A, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T. Trends and efficacy of interferon-free anti-hepatitis C virus therapy in the region of high prevalence of elderly patients, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: a real-world, nationwide, multicenter study of 10,688 patients in Japan. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz185.
 37. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Koyabu T, Nakashima M. Impact of branched-chain amino acid granule therapy in patients with hepatocellular carcinoma who have normal albumin levels and low branched-chain amino acid to tyrosine ratios. *Nutr Cancer* 2019; 6: 1-10.
 38. [Toyoda H](#), Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Ito T, Kumada T. Dynamic evaluation of liver fibrosis to assess the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response. *Clin Infect Dis* (in press).
 39. Chuma M, [Toyoda H](#), Matsuzaki J, Saito Y, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Yokoo H, Ogawa K, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Yazawa K, Takeda K, Kunisaki C, Ogushi K, Moriya S, Hara K, Nozaki A, Kondo M, Fukuda H, Numata K, Takana K, Maeda S, Sakamoto N. Circulating microRNA-1246 as a possible biomarker for early tumor recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* (in press).
 40. Takaguchi K, [Toyoda H](#), Tsutui A, Suzuki Y, Nakamuta M, Imamura M, Senoh T, Nagano T, Tada T, Tachi Y, Hiraoka A, Michitaka K, Shibata H, Joko K, Okubo H, Tsuji K, Takaki S, Watanabe T, Ogawa C, Chayama K, Kumada T, Kudo M, Kumada H. Real-world virological efficacy and safety of daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Japan. *J Gastroenterol* (in press).
 41. Amoros R, King R, [Toyoda H](#), Kumada T, Johnson PJ, Bird TG. A continuous-time hidden Markov model for cancer surveillance using serum biomarkers with application to hepatocellular carcinoma. *METRON* 2019; 77: 67-86.
 42. Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Michitaka K, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Genda T, Abe H, Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Akahane T, Aizawa Y, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1230-1241.
 43. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, Fujii H, Wu Y, Kam LY, Ji F, Li X, Chien N, Wei M, Ogawa E, Zhao C, Wu X, Stave CD, Henry L, Barnett S, Takahashi H, Furusyo N, Eguchi Y, Hsu YC, Lee TY, Ren W, Qin C, Jun DW, [Toyoda H](#), Wong VWS, Cheung R, Zhu Q, Nguyen MH. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis of 237 studies and 13,044,518 individuals from 16 countries/regions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* (in press).
 44. Kariyama K, Nouse K, [Toyoda H](#), Tada T, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Ishikawa T, Wakuta A, Oonishi A, Kumada T, Kudo M. Utility of FIB-4-T as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11: E203.
 45. Nakashima M, [Toyoda H](#), Tada T, Mizuno K, Iio E,

- Tanaka Y, Sugiyama T, Yoshimura T, Kumada T. Influence of renal dysfunction on dose reduction and virological efficacy of regimens combining ribavirin and all-oral direct acting antivirals in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2019; 49: 512-520.
46. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tanaka J. Impact of albumin-bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: an analysis using time-dependent receiver operating characteristic. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1066-1073.
 47. Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Atsukawa M, Itobayashi E, Tsuji K, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Itokawa N, Imai M, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K. Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions – multicenter analysis. *Cancer Med* 2019; 8: 137-146.
 48. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Tada T, Tsutsui A, Ikeda H, Abe H, Kato K, Uojima H, Ikegami T, Asano T, Kondo C, Koeda M, Okubo T, Arai T, Iwashita-Nakagawa A, Itokawa N, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin for chronic hepatitis patients infected with genotype 2a in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49: 369-376.
 49. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Sone Y, Oguri T, Kamiyama N. Utility of attenuation coefficient measurement using an ultrasound-guided attenuation parameter for evaluation of hepatic steatosis: comparison with MRI-determined proton density fat fraction. *Am J Roentgenol* 2019; 212: 332-341.
 50. Toyoda H. Direct-acting antiviral therapy for chronic HCV genotype 4 infection: exploring new regimens. *Health Sci Rep* 2019; 2: e106.
 51. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita Y, Tanaka J, Johnson PJ. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: a prospective observational study. *Liver Int* 2019; 39: 448-454.
 52. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Mikami S, Asano T, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Efficacy of direct-acting antivirals treatment in patients with compensated liver cirrhosis: a multicenter study. *Hepatol Res* 2019; 49: 125-135.
 53. Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Itobayashi E, Shimada N, Tajiri K, Tsuji K, Ishikawa T, Ochi H, Hirooka M, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K. Therapeutic potential of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: multicenter analysis. *Hepatol Res* 2019; 49: 111-117.
 54. Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Nishimura D, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y. Utility and limitations of non-invasive fibrosis markers for predicting prognosis in biopsy-proven Japanese NAFLD patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 207-214.
 55. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Kondo C, Okubo T, Hiraoka A, Michitaka K, Fujioka S, Uojima H, Watanabe T, Ikeda H, Asano T, Ishikawa T, Matsumoto Y, Abe H, Kato K, Tsuji K, Ogawa C, Shimada N, Iio E, Mikami S, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: a post-hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 364-369.
 56. Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, Toyoda H, Tada T, Ochi M, Murakami T, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, Okudaira T, Yomago H, Iwasaki R, Tomida H, Miyamoto Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Kishida M, Ninomiya T, Michitaka K. Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after Direct Acting Antivirals: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 436-441.
 57. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tachi Y, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M. Validation of modified ALBI grade for more detailed assessing hepatic function of hepatocellular carcinoma –multicenter analysis. *Liver Cancer* 2019; 8: 121-129.

