

C型肝炎患者におけるウイルス除菌後の肝性脂肪減少のインパクト

研究協力者 豊田秀徳 大垣市民病院 消化器内科 病院長

研究要旨

C型肝炎ウイルス排除（SVR）後の肝硬度の変化に対する肝脂肪症（HS）の影響は不明である。縦断的定量的MRIを用いて肝硬度測定（LSM）の低下に関連する因子を調べた。2015年から2023年の間にMR elastography、MRI-PDFF、MRIベースの定量的R2*マッピング（R2*）を受けた488人のSVR症例を対象とした。LSMの19%以上の減少に必要な年数と関連する因子を、年齢、性別、肥満度、アルコール摂取量、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肝鉄濃度（LIC）の増加、ベースラインのLSM病期、ベースラインの脂肪症グレード、およびMRI-PDFFの年間減少率で調整したCox比例ハザードモデリングを用いて解析した。LSMが19%減少するのに必要な年数と関連する因子は、脂質異常症の存在（調整ハザード比[aHR]、1.616；95%信頼区間[CI]、1.142-2.288；p=0.007）、LICの増加（aHR、0.721；95%CI、0.534-0.974；p=0.033）、ベースラインLSM \geq 3.4kPa（aHR、2.871；95%CI、2.097-3.930；p<0.001）、ベースラインMRI-PDFF \geq 5.2%（aHR、0.499；95%CI、0.302-0.825；p=0.007）、MRI-PDFFの年間減少率 \geq 5%（aHR、1.750；95%CI、1.278-2.397、p<0.001）であった。脂質異常症の存在、LICの低下、有意なLSM、HSの非存在、HSの低下はHCVのSVR後のLSMの退縮と有意に関連しており、HSとLICを減少させる治療的介入がSVR症例の線維化改善にとって重要であると考えられた。

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型肝炎ウイルス（HCV）は肝線維化や肝細胞癌（HCC）の主要な原因である。直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）が開発され、HCV関連慢性肝疾患患者において高い排除（SVR）率が得られている。しかし、報告されているSVR後の肝線維化の改善には症例による差異があり、その予測因子は明確でない。肝線維化の病期は、SVR症例においても合併症の重要な予測因子としてよく知られている。このためSVR後の肝線維化の変化を把握・予測することは重要である。MR elastographyは、肝臓の硬さを測定する定量的画像法であり、線維化段階の識別と臨床的合併症の予測に高い精度を示している。

一方、SVR後の患者における肝性脂肪症の存在も、その予後との関連で注目されている。SVR後に肝脂

肪症が減少することを示した研究がある一方で、ベースラインから脂肪症が継続または増加する傾向を示した研究もある。これらの相反する結果は、より長期間の追跡調査によるさらなる研究の必要性と、SVR後の肝脂肪症の程度が予後に与える影響を明らかにする必要があることを強調している。MRI由来のプロトン密度脂肪率（PDFF）は、肝脂肪症の定量的画像バイオマーカーである。MRI-PDFFは、MRスペクトロスコピーで測定されたPDFFや肝生検に基づいて決定された組織学的脂肪症グレードと同程度に正確であることが示されている。

これらのことから、本研究では、MR elastographyで測定した肝線維化の変化に対する肝脂肪症の変化の影響を調査した。

B. 研究方法

2015年4月から2023年12月までにMR elastography、MRI-derived PDFF、R2*を受けたHCV感染者488例を対象とした。抗HCV治療前にHCCに対する治療歴がある症例、SVR後の追跡期間が1

年未満の症例、SVR 後 1 年以内に HCC が発生した症例は除外した。これらの症例で抗 HCV 治療前の年齢、性別、肥満度 (BMI)、アルコール摂取量、高血圧、糖尿病 (DM)、脂質異常症、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血小板数、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルブミン、総ビリルビンを測定した。アルコール摂取は、女性では 1 日平均 50g 以上のエタノール摂取、男性では 60g 以上のエタノール摂取と定義した。高血圧は、血圧 $\geq 130/85$ mmHg または自己申告による降圧治療と定義した。DM は、空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL、負荷後 2 時間値 ≥ 140 mg/dL、HbA1c $\geq 5.7\%$ 、またはグルコース低下薬の使用と定義した。脂質異常症は、血漿トリグリセリド値 ≥ 150 mg/dL、血漿高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 値 ≤ 40 mg/dL (男性) または ≤ 50 mg/dL (女性)、または抗脂質血症薬の使用と定義した。

MR elastography, MRI-PDFF, および R2* の測定は、3.0 T MRI システム (Discovery 750; GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) を用いて行った。MR elastography は、LSM < 2.5 kPa をステージ 0、2.5kPa $< LSM < 3.4$ kPa をステージ 1、LSM ≥ 3.4 kPa をステージ 2~4 と定義した。ステアトシスは、MRI-PDFF $< 5.2\%$ の場合をグレード 0 (S0)、5.2% \leq MRI-PDFF $< 11.3\%$ の場合をグレード 1 (S1)、11.3% \leq MRI-PDFF $< 17.1\%$ の場合をグレード 2 (S2)、MRI-PDFF $\geq 17.1\%$ の場合をグレード 3 (S3) に分類した。R2* 値は、分野別の較正式 (LIC = 0.01349 \times R2* - 0.03) を用いて、乾燥肝組織 1 グラムあたりの鉄のミリグラム (mg Fe/g) 単位で LIC に変換した。

C. 研究結果

年齢中央値は 71 歳 (IQR, 64-78) であった。女性 222 人 (45.5%)、男性 266 人 (54.5%) であった。MRI の間隔中央値は 1.1 年 (0.9-2.6)、追跡期間中央値は 7.1 年 (5.5-7.7) であった (表 1)。ベースライン時に 60 人 (12.3%) に脂肪性肝疾患が観察され、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (n = 52)、代謝機能障害およびアルコール関連脂肪性肝疾患 (n = 4)、アルコール関連/関連肝疾患 (n = 4) が含まれた。

Table 1. Characteristics of the study patients (n = 488)

Variable	
Age (years)	71 (64-78)
Sex (female, %)*	222 (45.5)
Body mass index (kg/m ²)	22.8 (20.7-25.3)
Body mass index ≥ 23.0 kg/m ² (%)*	232 (47.5)
Alcohol intake (present, %)*	46 (9.4)
Hypertension (present, %)*	354 (72.5)
Dyslipidemia (present, %)*	329 (67.4)
Diabetes mellitus (present, %)*	417 (85.5)
Aspartate aminotransferase (U/L)	23 (19-29)
Alanine aminotransferase (U/L)	15 (12-22)
Platelet count (/10 ⁹ /L)	17.2 (12.6-21.6)
Gamma-glutamyl transpeptidase (U/L)	19 (14-28)
Albumin (g/dL)	4.3 (4.1-4.5)
Bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)
liver iron concentration (mg/g)	0.57 (0.51-0.65)
Increase in liver iron concentration *	249 (51.0)
Baseline MRI-derived PDFF (%)	2.3 (1.7-3.4)
% decrease in MRI-derived PDFF $\geq 5.0\%$ *	205 (42.5)
Steatosis grade (S0/S1/S2/S3)	428/53/4/3
Baseline LSM (kPa)	3.1 (2.6-4.4)
LSM stage (0/1/2/3/4)	89/187/115/65/32
Interval between MRIs (years)	1.1 (0.9-2.6)
Follow-up duration (years)	7.1 (5.5-7.7)

* Unless otherwise indicated, data are presented as medians (interquartile range).
* n (%)

Steatosis grade: S0, MRI-derived PDFF $< 5.2\%$; S1, 5.2 \leq MRI-derived PDFF $< 11.3\%$; S2, 11.3 \leq MRI-PDFF $< 17.1\%$; and S3, MRI-PDFF $\geq 17.1\%$ [10].

LSM stage: stage 0, LSM < 2.5 kPa; stage 1, 2.5 \leq LSM < 3.4 kPa; stage 2, 3.4 \leq LSM < 4.8 kPa; stage 3, 4.8 \leq LSM < 6.7 kPa; and stage 4, LSM ≥ 6.7 kPa [10].

PDFF, proton density fat fraction; LSM, liver stiffness measurement.

ベースライン時に肝脂肪症を有する 60 人のうち、最後の MRI で肝脂肪症の消失 (PDFF $< 5.2\%$) が 22 人 (36.7%) で観察された。ベースライン時に肝脂肪症を認めなかった 428 人の患者では、最終 MRI で 37 人 (8.6%) に臨床的肝脂肪症 (PDFF $\geq 5.2\%$) が検出された。表 2 は、退行群 (n=181)、安定群 (n=283)、進行群 (n=24) のベースライン特性を示していた。退行群は安定群より血小板数が少なく、GTP 値が高かった (それぞれ p=0.005、p<0.001)。回帰群は安定群および進行群よりも LSM 値が高かった (それぞれ p<0.001 および p=0.002)。安定群は進行群よりも LSM 値が高かった (p<0.001)。

Table 2. Characteristics of patients in the regression, stable, and progression groups at the time of the first MRI (n = 488)

Variable	Regression group (n = 181)			Non-regressors (n = 307)			p value
	Regression group (n = 181)	Stable group (n = 283)	Progression group (n = 24)	Regression group (n = 181)	Stable group (n = 283)	Progression group (n = 24)	
Age (years)	71 (62-78)	72 (66-78)	70 (62-78)	71 (62-78)	72 (66-78)	70 (62-78)	0.534
Sex (female, %)	97 (53.6)	159 (56.2)	10 (41.7)	97 (53.6)	159 (56.2)	10 (41.7)	0.372
Body mass index (kg/m ²)	22.8 (20.7-25.3)	22.8 (20.5-25.3)	23.6 (22.6-26.0)	22.8 (20.7-25.3)	22.8 (20.5-25.3)	23.6 (22.6-26.0)	0.258
Body mass index ≥ 23.0 kg/m ² (%) *	86 (47.5)	131 (46.3)	15 (62.5)	86 (47.5)	131 (46.3)	15 (62.5)	0.312
Alcohol intake (present, %)*	17 (9.4)	27 (9.5)	2 (8.3)	17 (9.4)	27 (9.5)	2 (8.3)	0.981
Hypertension (present, %)*	128 (70.7)	205 (72.4)	21 (87.5)	128 (70.7)	205 (72.4)	21 (87.5)	0.223
Dyslipidemia (present, %)*	133 (73.5)	181 (64.0)	15 (62.5)	133 (73.5)	181 (64.0)	15 (62.5)	0.069
Diabetes mellitus (present, %)*	155 (85.6)	240 (84.8)	22 (91.7)	155 (85.6)	240 (84.8)	22 (91.7)	0.655
Aspartate aminotransferase (U/L)	23 (19-29)	22 (18-29)	24 (20-33)	23 (19-29)	22 (18-29)	24 (20-33)	0.183
Alanine aminotransferase (U/L)	15 (12-22)	15 (12-21)	16 (12-27)	15 (12-22)	15 (12-21)	16 (12-27)	0.440
Platelet count (/10 ⁹ /L)	16.1 (12.0-19.9) **	17.9 (13.0-22.8)	20.0 (15.6-24.9)	16.1 (12.0-19.9) **	17.9 (13.0-22.8)	20.0 (15.6-24.9)	0.002
Gamma-glutamyl transpeptidase (U/L)	22 (16-31) ***	18 (13-26)	20 (16-26)	22 (16-31) ***	18 (13-26)	20 (16-26)	<0.001
Albumin	4.3 (4.1-4.5)	4.3 (4.1-4.5)	4.2 (3.9-4.5)	4.3 (4.1-4.5)	4.3 (4.1-4.5)	4.2 (3.9-4.5)	0.340
Bilirubin	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-0.8)	0.7 (0.5-1.0)	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-0.8)	0.7 (0.5-1.0)	0.449
Liver iron concentration (mg/g)	0.57 (0.52-0.65)	0.57 (0.51-0.65)	0.64 (0.56-0.75)	0.57 (0.52-0.65)	0.57 (0.51-0.65)	0.64 (0.56-0.75)	0.078
Increase in liver iron concentration *	79 (43.6)	154 (54.4)	16 (66.7)	79 (43.6)	154 (54.4)	16 (66.7)	0.022
Baseline MRI-derived PDFF (%)	2.4 (1.7-3.3)	2.2 (1.6-3.4)	3.0 (2.2-5.3)	2.4 (1.7-3.3)	2.2 (1.6-3.4)	3.0 (2.2-5.3)	0.069
% decrease in MRI-derived PDFF $\geq 5.0\%$ *	75 (41.4)	121 (42.8)	9 (37.5)	75 (41.4)	121 (42.8)	9 (37.5)	0.865
Steatosis grade (S1/S2/S3)	163/17/0/1	248/31/2/2	17/5/2/0	163/17/0/1	248/31/2/2	17/5/2/0	0.001
Baseline LSM (kPa)	4.0 (3.1-5.4) ****	2.8 (2.5-3.6) ****	2.3 (2.2-2.9) ****	4.0 (3.1-5.4) ****	2.8 (2.5-3.6) ****	2.3 (2.2-2.9) ****	<0.001
LSM stage (0/1/2/3/4)	6/57/56/40/22	68/126/56/23/10	15/4/3/0	6/57/56/40/22	68/126/56/23/10	15/4/3/0	<0.001
Interval between MRIs (years)	1.5 (1.0-3.3) ****	1.0 (0.9-2.0)	1.5 (1.0-3.3)	1.5 (1.0-3.3) ****	1.0 (0.9-2.0)	1.5 (1.0-3.3)	<0.001
Follow-up duration (years)	7.2 (5.7-7.7)	7.1 (5.0-7.7)	6.6 (5.6-7.1)	7.2 (5.7-7.7)	7.1 (5.0-7.7)	6.6 (5.6-7.1)	0.455

* Unless otherwise indicated, data are presented as medians (interquartile range).
* n (%)

Steatosis grade: S0, MRI-derived PDFF $< 5.2\%$; S1, 5.2 \leq MRI-derived PDFF $< 11.3\%$; S2, 11.3 \leq MRI-PDFF $< 17.1\%$; and S3, MRI-PDFF $\geq 17.1\%$ [10].

LSM stage: stage 0, LSM < 2.5 kPa; stage 1, 2.5 \leq LSM < 3.4 kPa; stage 2, 3.4 \leq LSM < 4.8 kPa; stage 3, 4.8 \leq LSM < 6.7 kPa; and

11 の変数 (年齢、性別、BMI、アルコール摂取量、高血圧、脂質異常症、DM、LIC の増加、ベースラインの LSM 病期、ベースラインの脂肪症グレード、MRI-derived PDFF の減少率) を含む単変量解析および多変量解析の結果を表 3 に示す。図 1A は、11 の

変数で調整した後の LSM の 19%減少の発生率は、3年で 38.7%、5年で 51.4%であったことを示している。LSM の 19%減少に必要な年数と関連する因子は、脂質異常症の存在（調整ハザード比[aHR]、1.616；95%信頼区間[CI]、1.142-2.288；p=0.007、図 1B）、LIC の増加の存在（aHR、0.721；95%CI、0.534-0.974；p=0.033、図 1C）、LSM \geq 3.4kPa（aHR、2.871；95%CI、2.097-3.930、p<0.001、図 1D）、MRI-derived PDFF \geq 5.2%（aHR、0.499；95%CI、0.302-0.825、p=0.007、図 1E）、および MRI-derived PDFF の年間減少率 \geq 5%（aHR、1.750、95%CI、1.278-2.397、p<0.001、図 1F）であった。補足表 1 は脂質異常症のない患者とある患者の特徴を示している。脂質異常症のない患者は、脂質異常症のある患者に比べて、アルブミン、血小板数、GTP、MRI-derived PDFF が有意に低かった（それぞれ、p=0.005、p=0.005、p<0.001、p<0.001）。

10 個の変数で調整した後、MRI-derived PDFF の減少率が 5%未満と 5%以上の患者において、LSM が 19%減少するのに必要な年数に関連する調整ハザード比は、脂質異常症患者では 2.191（95%CI 1.503-3.193；p<0.001）で、有意な LSM（ \geq 3.4kPa）患者では 1.878（95%CI 1.258-2.805、p=0.002、図 2B）、肝脂肪症患者では 8.094（95%CI 1.666-39.320、p=0.010、図 2C）であった。

D、結論

脂質異常症の存在、LIC の低下、有意な LSM、肝脂肪症の非存在、肝脂肪症の低下が SVR 後の LSM の退縮と関連している。SVR 後の HCV 感染患者にとって、肝脂肪症と LIC を低下させる治療的介入が重要であると考えられる。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

Table 3. Factors associated with LSM regression (n = 488)

Factors	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	cHR	95% CI	p	aHR	95% CI	p
Age	0.994	0.981-1.008	0.417	0.991	0.976-1.001	0.264
Sex						
Female	1			1		
Male	0.930	0.694-1.246	0.627	0.892	0.655-1.216	0.470
Body mass index						
< 23.0 kg/m ²	1			1		
\geq 23.0 kg/m ²	0.829	0.618-1.112	0.211	0.745	0.546-1.016	0.063
Excessive alcohol intake						
No	1			1		
Yes	1.002	0.608-1.653	0.993	1.294	0.765-2.191	0.337
Hypertension						
No	1			1		
Yes	0.871	0.632-1.200	0.398	0.830	0.594-1.159	0.274
Dyslipidemia						
No	1			1		
Yes	1.205	0.865-1.677	0.270	1.616	1.142-2.288	0.007
Diabetes mellitus						
No	1			1		
Yes	0.772	0.509-1.172	0.225	0.847	0.549-1.306	0.452
Increase in LIC						
No	1			1		
Yes	0.702	0.525-0.947	0.020	0.721	0.534-0.974	0.033
Baseline LSM						
< 3.4 kPa	1			1		
\geq 3.4 kPa	2.686	1.978-3.648	< 0.001	2.871	2.097-3.930	< 0.001
Baseline MRI-derived PDFF						
< 5.2%	1			1		
\geq 5.2%	0.539	0.330-0.878	0.013	0.499	0.302-0.825	0.007
% decrease in MRI-derived PDFF						
< 5%	1			1		
\geq 5%	1.605	1.185-2.173	0.002	1.750	1.278-2.397	< 0.001

LSM, liver stiffness measurement; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LIC, liver iron concentration; PDFF, proton density fat fraction.

図 1.11 の変数で調整した後の、(A)全参加者、(B)脂質異常症、(C)LIC の変化、(D)ベースラインの LSM、(E)肝脂肪症、(F) MRI-derived PDFF の変化による LSM 回帰の累積発生率。

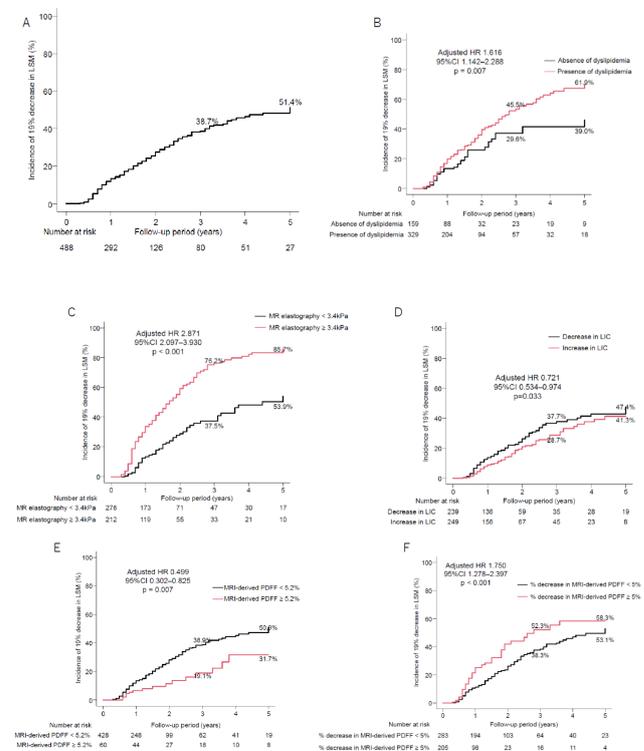
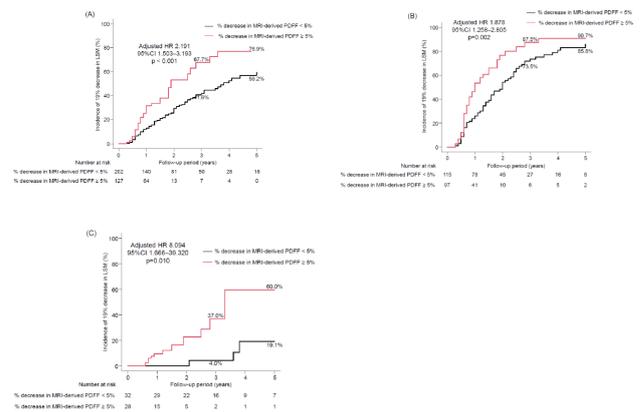


図 2.10 個の変数で調整した後の、(A) 脂質異常症、(B) 有意な LSM、および (C) 肝脂肪症の患者における MRI-derived PDFF の変化に応じた LSM 回帰の累積発生率。



G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito T, Nguyen VH, Tanaka T, Park H, Yeh ML, Kawanaka M, Arai T, Atsukawa M, Yoon E, Tsai PC, Toyoda H, Huang JF, Henry L, Jun DW, Yu ML, Ishigami M, Nguyen MH, Cheung RC. Poor diagnostic efficacy of noninvasive tests for advanced fibrosis in obese or younger than 60 diabetic NAFLD patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1013-1022.
2. Lee CM, Yoon EL, Nakajima A, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, Lee J, Kim M, Kang BK, Nguyen MH, Jun DW, Sumida Y. A reappraisal of the diagnostic performance of B-mode ultrasonography for mild liver steatosis. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 840-847.
3. Toyoda H. Low surveillance receipt in cirrhotic patients with cured HCV: where are the barriers? *Liver Int* 2023; 43: 962-963.
4. Toyoda H, Kikuchi K. Management of dialysis patients with HCV in the era of direct-acting antiviral therapy. *Ther Apher Dial* 2023; 27: 831-838.
5. Wong YJ, Tran S, Huang CF, Hsu YC, Preda C, Toyoda H, Liu J, Jun DW, Landis C, Huang DQ, Gila A, Negoita L, Yasuda S, Tseng CH, Tsai PC, Uojima H, Nozaki A, Chuma M, Atsukawa M, Ishigami M, Itokawa N, Iio E, Lam CP, Watanabe T, Asai A, Yokohama K, Abe H, Enomoto M, Kawada N, Tamori A, Lee DH, Jun MJ, Do S, Vo DKH, Liu L, Li J, Ji F, Wang W, Li Y, Wang X, Guo F, Xu Q, Jing L, Ye Q, Pan H, Zhang J, Wen X, Wang Q, Ren H, Cai D, Shang J, Liu J, Lu C, Zang W, Li J, Niu J, Zhang M, Wu C, Huang R, Maeda M, Nakanishi A, Yeh ML, Chuang WL, Huang JF, Dai C, Ishikawa T, Takaguchi K, Senoh T, Trinh HN, Takahashi H, Eguchi Y, Quek SXZ, Haga H, Ogawa E, Wong G, Buti M, Fukunishi S, Ueno Y, Yuen MF, Tanaka Y, Lim SG, Cheung R, Yu ML, Nguyen MH. Real-world treatment outcome with protease inhibitor direct-acting antiviral in advanced hepatitis C cirrhosis: a REAL-C study. *Hepatol Int* 2023; 17: 1150-1161.
6. Hamill V, Wong S, Benselin J, Kraiden M, Hayes PC, Mutimer D, Yu A, Dillon JF, Gelson W, Velasquez Garcia HA, Yeung A, Johnson P, Barclay ST, Alvarez M, Toyoda H, Agarwal K, Fraser A, Bartlett S, Aldersley M, Bathgate A, Binka M, Richardson P, Morling JR, Ryder SD, MacDonald D, Hutchinson S, Barnes E, Guha IN, Irving WL, Janjua NZ, Innes H. Mortality rates among patients achieving a hepatitis C cure in the interferon-free treatment era: data from three population cohorts. *Br Med J* 2023; 382: e074001.
7. Toyoda H, Kanneganti M, Melendez-Torres J, Parikh ND, Jalal PK, Pinero F, Mendizabal M, Ridruejo E, Cheinquer H, Casadei-Gardini A, Weinmann A, Peck-Radosavljevic M, Dufour JF, Radu P, Shiha G, Soliman R, Sarin SK, Kumar M, Wang JH, Tangkijvanich P, Sukeepaisarnjaroen W, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Nakamuta M, Takaguchi K, Hiraoka A, Abe H, Matsuura K, Watanabe T, Shimada N, Tsuji K, Ishikawa T, Mikami S, Itobayashi E, Singal AG, Johnson PJ. Regional differences in clinical presentation and prognosis of patients with post-sustained virologic response (SVR) hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2024: 22: 72-80.
8. Toyoda H, Kikuchi K. Author response to management of dialysis patients with hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral therapy. *Ther Apher Dial* 2024; 28: 160-161.
9. Minami T, Sato M, Toyoda H, Yasuda S, Yamada T, Nakatsuka T, Enooku K, Nakagawa H, Fujinaga H, Izumiya M, Tanaka Y, Otsuka M, Ohki T, Arai M, Asaoka Y, Tanaka A, Yasuda K, Miura H, Ogata I, Kamoshida T, Inoue K, Nakagomi R, Akamatsu M, Mitsui H, Fujie H, Ogura K, Uchino K, Yoshida H, Hanajiri K, Wada T, Kurai K, Maekawa H, Kondo Y, Obi S, Teratani T, Masaki N, Nagashima K, Ishikawa T, Kato N, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kumada T, Fujishiro M, Koike K, Tateishi R. Machine learning for individualized prediction of hepatocellular carcinoma development after the eradication of hepatitis C virus with antivirals. *J Hepatol* (in press).
10. Toyoda H, Koshiyama Y, Yasuda S, Kumada T, Chayama K, Akita T, Tanaka J. Effect of previous infection with hepatitis B virus on the incidence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* (in press).
11. Huang DQ, Hoang JK, Kamal R, Tsai PC, Toyoda H, Yeh ML, Yasuda S, Leong J, Maeda M, Huang CF, Jun DW, Ishigami M, Tanaka Y, Uojima H, Ogawa E, Abe H, Hsu YC, Tseng CH, Alsudaney M, Yang JD, Yoshimaru Y, Suzuki T, Liu JK, Landis C, Dai CY, Huang JF, Chuang WL, Schwartz M, Dan YY, Esquivel C, Bonham A, Yu ML, Nguyen MH. Antiviral therapy utilization and 10-year outcomes in resected HBV- and HCV-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* (in press).
12. Toyoda H, Tada T, Uojima H, Nozaki A, Chuma M, Takaguchi K, Hiraoka A, Abe H, Itobayashi E, Matsuura K, Atsukawa M, Watanabe T, Shimada N, Nakamuta M, Kojima M, Tsuji K, Mikami S, Ishikawa T, Yasuda S, Tsutsui A, Arai T, Kumada T, Tanaka Y, Tanaka J, Chayama K. Comparison of six HCC prediction models in Japanese patients after SVR undergoing rigorous surveillance for HCC. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).