

—特集「慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(3)」—

C型肝炎：疫学，治療の進歩と
リアルワールドデータからみえた
残された課題

多田 俊史

神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野

1. はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) は、ヒトに感染することにより急性肝炎を引き起こす。約20～30%の症例では自然排除が生じるが、多くは持続感染へと移行する。持続感染が成立した場合、慢性肝炎を経て、20～30年の経過を経て肝硬変あるいは肝細胞癌に進展することが知られている。

C型肝炎に起因する非代償性肝硬変や肝癌の発症を抑止するには、抗ウイルス治療によるウイルス排除が不可欠であり、治療法の進歩は肝疾患の予後改善に直結する。約15年前から実臨床で使用可能となった、直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral : DAA) の登場により、治療成績は飛躍的に向上し、C型肝炎は「治癒可能な疾患」となった。

本稿では、C型肝炎の疫学的特徴、ウイルス学的特性、治療法の進化、薬剤ごとの作用機序、臨床試験成績、薬剤耐性の分子機構、医療経済の評価、そしてリアルワールドデータに基づいたウイルス排除後の課題について、これまでの知見をもとに概説する。

2. 疫学と感染経路

2.1 世界の疫学動向

C型肝炎の慢性感染者は全世界で約7,100万人に上ると推定され、年間約150万件の新規感染が報告されている。特に東地中海地域および欧州において罹患率が高く、先進国の中では日本の有病率が0.6～0.8%と相対的に高い水準にある。HCV関連疾患による年間死亡者数は約39万人であり、死因の大半は肝硬変(51%)および肝細胞癌(45%)である。

HCVのジェノタイプは1型から7型まで存在するが、その分布は地域によって異なる。日本では1b型が約70%、2a型が15%、2b型が5%を占める。

2.2 日本の現状と感染経路

日本国内のHCV感染者は約90万～130万人と推定される。主たる感染経路は血液媒介によるものであり、過去の輸血や注射器の回し打ち、医療行為、薬物乱用が主因であった。

近年の新規感染は減少傾向にあるが、薬物使用および医療関連感染は依然として課題である。

母子感染や性的接触による感染は相対的に稀であるが、完全に無視できるものではない。HCV感染症の管理には感染経路の遮断と、早期診断・治療の実施が重要である。世界保健機関 (WHO) は2030年までに新規感染を90%、HCV関連死亡を65%削減することを目標としている。日本においても2020年までにHCV関連死亡率を30%削減することに成功しており、さらなる感染制御の進展が期待されている。

3. HCVのウイルス学的特徴と治療標的

3.1 ウイルスの構造とライフサイクル

HCVは一本鎖プラス鎖RNAウイルスであり、そのゲノムは約9,600塩基から構成される。ゲノムRNAから翻訳されるポリプロテインは、宿主およびウイルス自身のプロテアーゼにより10種類前後のウイルスタンパク質に切断される。

N末端側にはコア蛋白、エンベロープ蛋白 (E1/E2) などの構造蛋白が、C末端側にはNS3/4Aプロテアーゼ、NS5A、NS5Bポリメラーゼといった非構造蛋白が存在する。HCVは細胞内増殖の過程で、これら蛋白質が小胞体膜上に特異的なトポロジーで配列され、「membranous web」と呼ばれる膜構造を形成する。この構造内でRNA複製が行われるが、特にNS5A複製複合体の二量体形成が必須であり、NS5A阻害薬はこの過程を強力に抑制することにより抗ウイルス作用を発揮する。

3.2 治療標的と薬剤作用機序

HCV 治療の創薬標的は主に NS3/4A プロテアーゼ、NS5A、NS5B ポリメラーゼの三者である。NS3/4A プロテアーゼ阻害薬はウイルスタンパク質の成熟を阻害し、NS5A 阻害薬は複製複合体の構造形成を抑制する。NS5B ポリメラーゼ阻害薬には、ヌクレオチドアナログ型と非ヌクレオチド型があり、前者は RNA 鎖の伸長を停止させ、後者は酵素構造を変化させることで活性を阻害する。

これらの薬剤は単剤ではウイルス排除が困難であり、異なる作用機序を有する複数薬剤の併用により、ウイルスのライフサイクル各段階を同時に阻害し、治療効果の最大化が図られている。

4. C 型肝炎治療の進化

4.1 インターフェロン時代

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療は、1989 年の HCV 発見後、1992 年にインターフェロン (interferon: IFN) 療法が導入されたことに始まる。当初の 24 週間にわたる IFN 単独療法は、全体の約 3 分の 1 に有効であったが、ジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量症例においては、有効率は 10% 前後にとどまった。

その後、リバビリンの併用およびペグ化インターフェロン (pegylated-IFN: Peg-IFN) の導入により治療効果が改善された。Peg-IFN + リバビリン併用療法では、1 型に対して 48~72 週投与で約 50%、2 型に対して 24 週投与で約 80% の持続的ウイルス消失 (SVR: sustained virologic response) を得られるようになった¹。しかし、IFN 治療は副作用が多く、治療継続が困難な症例も少なくなかった。

4.2 DAA 時代の幕開け

2010 年代に入り、HCV に対する選択的な抗ウイルス薬である直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antivirals: DAA) が相次いで開発された。2011 年には、初の DAA であるテラプレビル (NS3/4A プロテアーゼ阻害薬) が承認され、ペグインターフェロンおよびリバビリンとの三剤併用療法により、ジェノタイプ 1 型症例において SVR 率が 80% に達した。テラプレビルは治療期間を従来の 48 週間から 24 週間に短縮し、「難治性」とされた 1 型高ウイルス量症例においても高い治療効果を実現した。その後、シメプレビルやパニプレビルなど副作用の軽減された薬剤が登場し、治療の安全性が一層向上した。

4.3 インターフェロンフリー治療の登場

2014 年には、ダクラタスビル (NS5A 阻害薬) およびアスナプレビル (NS3/4A プロテアーゼ阻害薬) の併用によるインターフェロン非併用 (インターフェロンフリー) 治療が導入された。これにより、高齢者や基礎疾患を有する症例、さらには従来治療困難とされた肝硬変患者にも治療の適応が拡大した²。

海外では 2013 年にソホスブビル (NS5B ポリメラーゼ阻害薬) とリバビリンの併用療法が承認され、その後シメプレビルとの併用など、複数のインターフェロンフリー・レジメンが実臨床に導入された。ダクラタスビルとアスナプレビルの組み合わせは、インターフェロンおよびリバビリンを使用せずに C 型肝炎を治療可能とした初の正式なレジメンであり、治療効果はおおよそ 85% であった。

4.4 第 2 世代 DAA による治療成績の向上

2015 年以降、ジェノタイプ 1 型および 2 型のいずれに対しても、12 週間という短期間で 95% 以上の SVR 率を達成する治療法が登場した。ジェノタイプ 2 型にはソホスブビルとリバビリンの併用、1 型にはソホスブビル/レジパスビル合剤、あるいはパリタプレビル/オムビタスビルなどが承認され、これら「第 2 世代」のインターフェロンフリー治療は第一選択療法として位置づけられるようになった。

2016 年には、グラゾプレビル/エルバスビルによる 1 型への 12 週治療、パリタプレビル/オムビタスビルとリバビリンによる 2 型への 16 週治療、さらにはアスナプレビル/ダクラタスビル/ベクラブビルの三剤併用による 1 型への 12 週治療が相次いで承認され、治療選択肢は飛躍的に拡充した。

4.5 第 3 世代 DAA による治療成績の向上と治療期間の短縮化

2017 年 9 月にはジェノタイプ 1~6 型すべてに対して有効である (pan-genotype; パンジェノ型) インターフェロンフリー製剤であるグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が薬事承認され、DAA 治療歴のない非肝硬変症例に対する治療期間は 8 週まで短縮される一方で、SVR 率はほぼ 100% という高い有効性が示されている³⁻⁵。また、2018 年 2 月には、ソホスブビル/レジパスビル配合錠 12 週投与がジェノタイプ 2 型に対しても追加承認された。さらに 2019 年 1 月にはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が承認され、非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療も可能となった⁶。加えて同配合錠は 2022 年 8 月に慢性肝炎、代償性肝硬変に対し

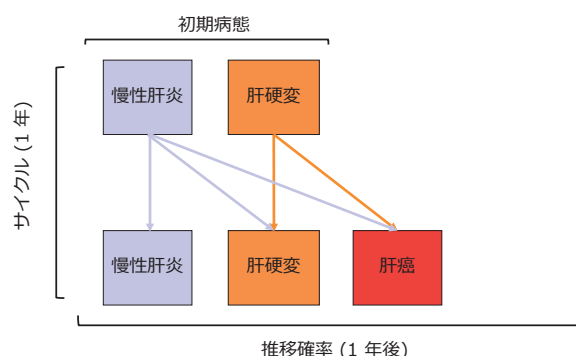


図1 マルコフモデルによる肝病態の定義と推移

でも承認された^{7,8)}。

5. 薬剤ごとの作用機序と臨床試験成績

C型肝炎治療の転換点は、DAAの登場である。DAAはHCVのライフサイクルにおける複数の段階を標的とした薬剤群であり、主にNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、NS5Bポリメラーゼ阻害薬の三系統が臨床応用されている。

NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬はウイルスポリプロテインの切断を阻害し、ウイルス粒子の成熟を抑制する。NS5A阻害薬は複製複合体の形成を阻害し、ウイルスRNA合成および粒子形成過程を制御する。NS5Bポリメラーゼ阻害薬には、ヌクレオシド/ヌクレオチド型と非ヌクレオシド型が存在し、前者はRNA鎖の伸長を直接停止させ、後者は酵素の立体構造を変化させることにより活性を抑制する。

これらの薬剤は単剤では治療効果が持続せず、耐性ウイルスの出現が問題となる。しかし、異なる標的を持つ薬剤を併用することで、ウイルス複製の多段階を同時に阻害し、耐性出現を抑制しながら高い治療成績を達成している。

6. 薬剤耐性の分子メカニズムと臨床的意義

DAA治療の普及に伴い、薬剤耐性ウイルスの出現が臨床的課題として浮上してきた。HCVはRNAウイルスであり、複製過程におけるエラー頻度が高いため、感染者体内には多様な変異株が共存する。DAAによる選択圧のもと、標的タンパク質(NS3, NS5A, NS5B)に変異を有するウイルスが優勢となり、治療不成功あるいはウイルス再燃の原因となる。

特にNS5A領域におけるL31M/VおよびY93H/N変異は、ダクラタスビルやレジパスビルなどのNS5A阻害薬に対する耐性を付与し、SVR率を20~30%低下させることが報告されている。また、NS3領域のQ80K

変異はシメプレビルなどNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬に対する耐性を、NS5B領域のS282T変異はソホスビルに対する耐性をもたらす。ただし、S282T変異の自然発生頻度は0.5%未満と極めて低い。

7. 医療経済評価と社会的インパクト

DAAは極めて高額な治療法であり、日本国内における1コースの治療費は300~500万円に達する。短期的には医療財政に大きな負担をもたらすものの、長期的には肝硬変やHCCへの進展を予防し、医療費削減および患者の生活の質(quality of life: QOL)向上に資することが期待される。

費用対効果分析によれば、未治療例における生涯医療費が2,000万円を超える一方で、DAA治療例では5~7年でその費用を回収できるとされている。日本では高額療養費制度の導入により患者負担が軽減されているが、国全体としての財政負担は依然大きい。

8. リアルワールドデータからみえたSVR後の経過

HCV感染症は、急性肝炎を経て約70%が慢性肝炎へと移行する。慢性肝炎の状態が持続する中で、年間約1~2%の割合で肝線維化が進行し、長期的には肝硬変や肝細胞癌に至る。肝硬変例では、年間の肝細胞癌発症率は高率であり、慢性肝炎例と比較して明らかに高い。抗ウイルス療法によりSVRが得られると、それらの進展は抑制されるが、それでも肝発癌は認められ、HCV-SVR後の肝発癌は高齢化するわが国のDAAによるSVRが得られた患者に対する肝細胞癌サーベイランスの在り方などエビデンスの構築が求められている。

これらSVR後の慢性肝疾患の病態進展を明らかにするために、われわれはマルコフモデルを用いてリアルワールドデータを検討した⁹⁾。このモデルでは、FIB-4 indexから「慢性肝炎」、「肝硬変」、さらに「肝細胞癌」といった肝病態を定義し、年次ごとの推移確率を用いて長期的な予後のシミュレーションを行った(図1)。

男女別、年代別の各肝病態の1年病態推移確率を表1に示す。例えば、50歳代の男性で慢性肝炎であれば年次病態推移確率は肝硬変が2.1%、肝細胞癌が0.2%であった。

さらに男女別、肝病態(慢性肝炎/肝硬変)別にわけて、それぞれ40歳から80歳(図2a)、60歳から80歳(図2b)までの肝病態の推移をシミュレーションした。これらのシミュレーションからSVRが得られても男性は女性より、肝硬変は慢性肝炎より肝細胞癌の発症率(推移)が高いことが判明した。

表1 年齢、性別、肝病態別の1年推移確率

	1年推移確率 (%)					
	男性			女性		
	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	慢性肝炎	肝硬変	肝癌
年代と初期状態						
30歳代						
慢性肝炎	99.5	0.5	0.0	99.2	0.8	0.0
肝硬変		100.0	0.0		100.0	0.0
40歳代						
慢性肝炎	99.0	1.0	0.0	99.6	0.4	0.0
肝硬変		100.0	0.0		100.0	0.0
50歳代						
慢性肝炎	97.7	2.1	0.2	98.3	1.7	0.0
肝硬変					100.0	0.0
60歳代						
慢性肝炎	98.2	1.3	0.5	97.7	2.1	0.2
肝硬変		98.1	1.9		99.6	0.4
70歳代						
慢性肝炎	97.9	2.1	0.0	98.0	2.0	0.2
肝硬変		99.1	0.9		99.6	0.4

9. 抗ウイルス療法（IFN・DAA）と長期予後

IFN時代からDAA時代にかけて、SVR達成はHCV感染症の自然史を大きく変容させてきた。多数の研究により、SVR達成群は、非治療群に比して肝硬変への進展、肝細胞癌発症、肝疾患関連死亡が改善することが多く報告されている。またHCV感染は肝臓のみならず、心臓、腎臓さらには血液疾患などとも関連することが知られており、SVRにより非肝疾患関連死亡の減少も期待される。

われわれのIFNベース時の検討¹⁰では、SVR群および非治療群の背景を傾向スコアマッチングさせた検討において（年齢中央値55歳）、SVR例は有意に肝発癌が低下（図3）し、全生存率も有意に延長した（図4）。加えて、肝疾患関連死亡（図5a）のみならず非肝疾患関連死亡（図5b）の低下も認められた。

続いて、高齢化したDAA例においてもSVR群および非治療群の背景を傾向スコアマッチングさせた検討¹¹において（年齢中央値65歳）、SVR例は有意に肝発癌が低下（図6）し、全生存率も有意に延長した（図7）。加えて、肝疾患関連死亡（図8a）のみならず非肝疾患関連死亡（図8b）の低下も認められた。ただし、治療開始時の患者背景の差異（高齢、肝線維化進展例への導入など）により、SVR例における肝細胞癌発症率は、IFN時代より高くなる傾向がみられる。

10. HCVの脂質代謝への影響、SVR後の肝線維化・肝脂肪化の変化

HCV感染は肝以外の全身の様々な臓器、疾患と関連することが知られている。それらのひとつとしてHCVと脂質代謝の関連もこれまで多く報告されている（特にジェノタイプ3型）。

肝線維化および脂肪性肝疾患（Steatotic liver disease：SLD）の評価には、非侵襲的画像診断法が有効である。とりわけ、MRIエラストグラフィ（MRE）による肝硬度評価、ならびにプロトン密度脂肪分率（PDFF）による脂肪含有量評価がもっとも正確な非侵襲的画像診断法として近年その報告が増えてきている。

DAA-SVR前後で、MREおよびPDFFを測定したわれわれの検討¹²では、SVR達成時にはMRE値の有意な低下（図9）が確認されており、PDFF値も有意に減少（図10）が認められた。特に、治療前のPDFF値よりSLDありと診断された症例では、SVR達成時には約70%で肝脂肪が消失することが判明した（図11a, b）。なお、短期間におけるMRE値の低下は、肝線維化よりも、肝の炎症性変化の沈静化を反映していると考えられていた。

11. SVR後の肝発癌リスク評価

SVR後の肝細胞癌発症リスク評価には、AFP（ α -fetoprotein）¹³をはじめとする腫瘍マーカー、FIB-4 indexなどのNoninvasive Liver Disease Assessment

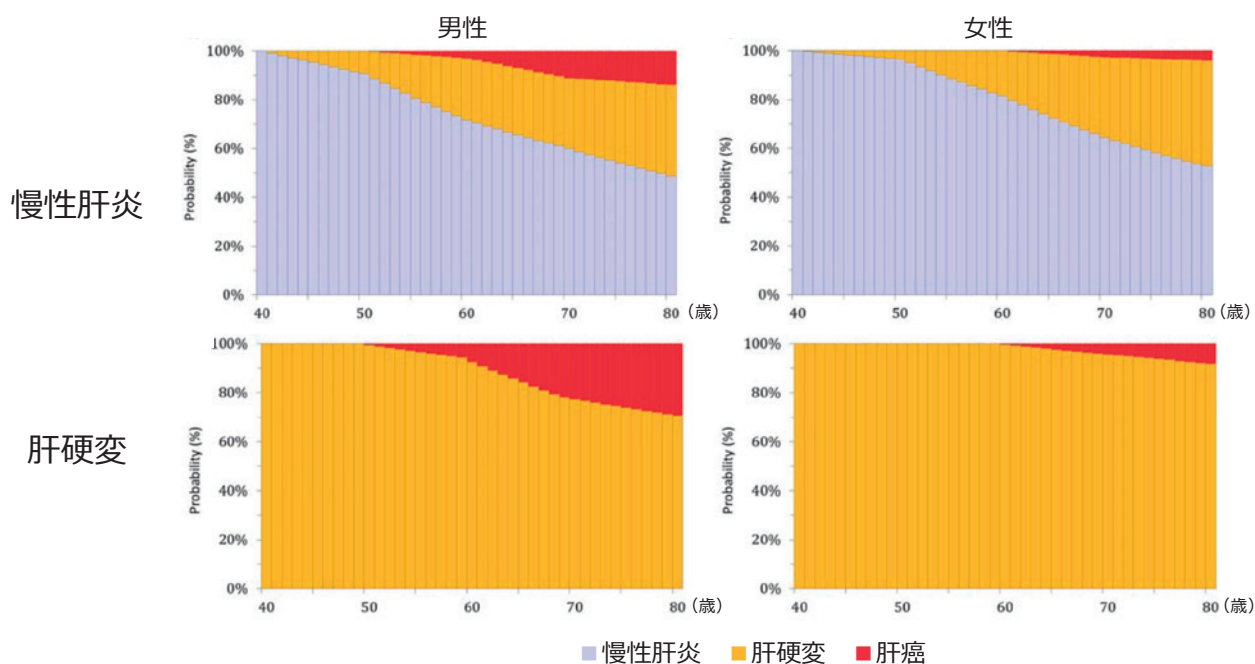


図 2a 40 歳・慢性肝炎/肝硬変を起点としてその後 40 年の肝病態の推移

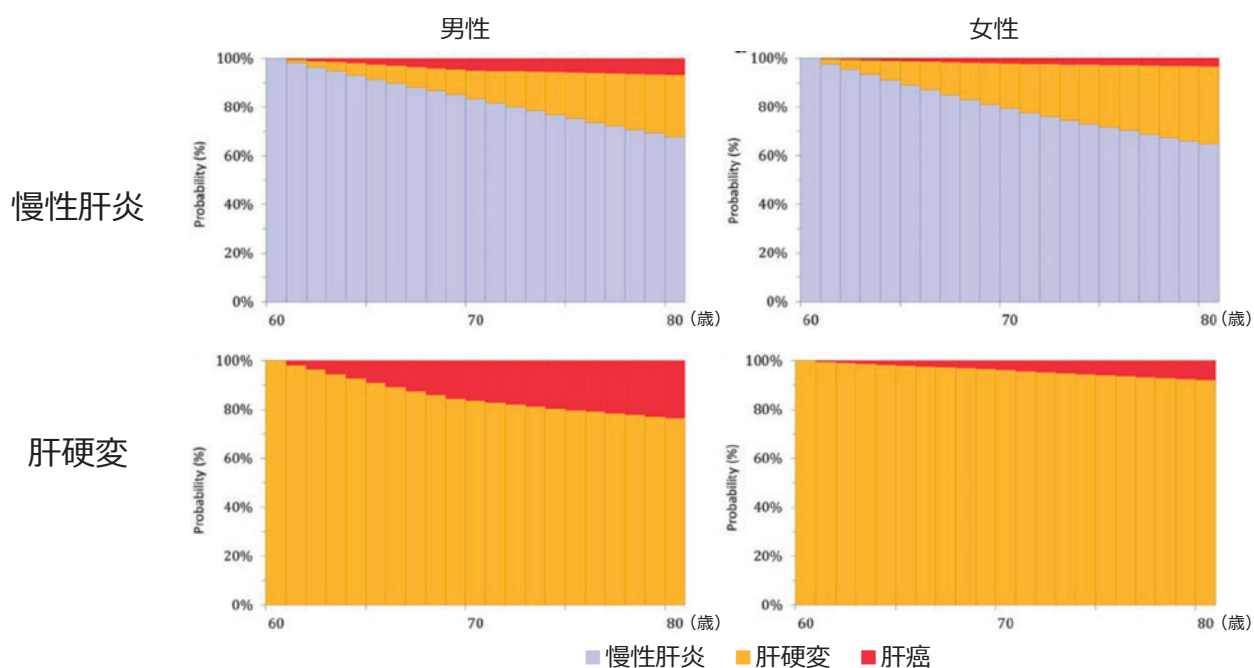


図 2b 60 歳・慢性肝炎/肝硬変を起点としてその後 80 年の肝病態の推移

(NILDA) が用いられる。さらに最近では年齢を含まない NILDA として FIB-3 index の有効性も報告されている。特に高齢者や線維化進行例においては、これらの指標を組み合わせた肝発癌のリスク層別化が臨床上有用である。

Hiraoka ら¹⁴が開発した ADRES スコア (男性, FIB-4 > 3.25, AFP ≥ 5 ng/mL が各 1 点) およびその改良版

である modified ADRES (mADRES) スコア (FIB-3 を活用) などは, DAA 後の HCC リスク予測精度を高めるモデルとして検討されている。

われわれの検討¹⁵では ADRES スコアは肝発癌を有意に層別化でき (図 12), スコア 0 に対するスコア 1/2/3 のハザード比はそれぞれ 2.95/9.17/20.63 であった。

加えて, FIB-4 index を FIB-3 index に置き換えた

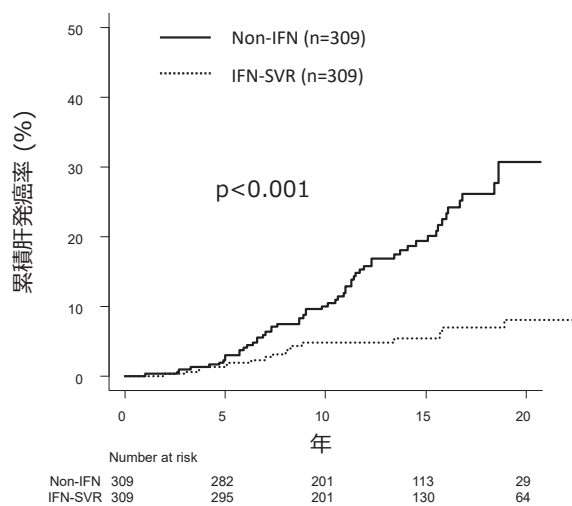


図3 IFN-SVR 例と非治療例別の累積肝発癌率

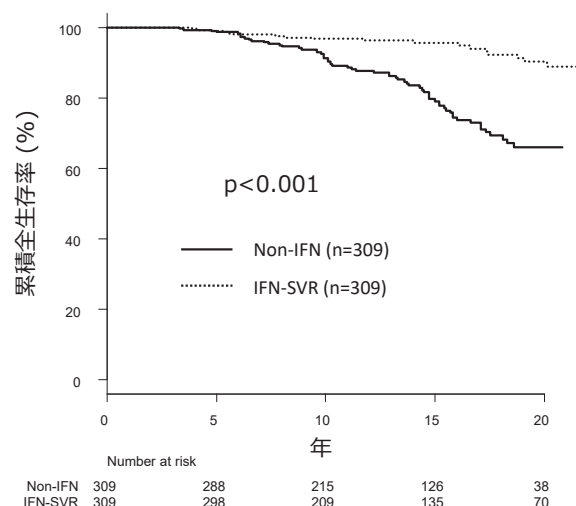


図4 IFN-SVR 例と非治療例別の累積全生存率

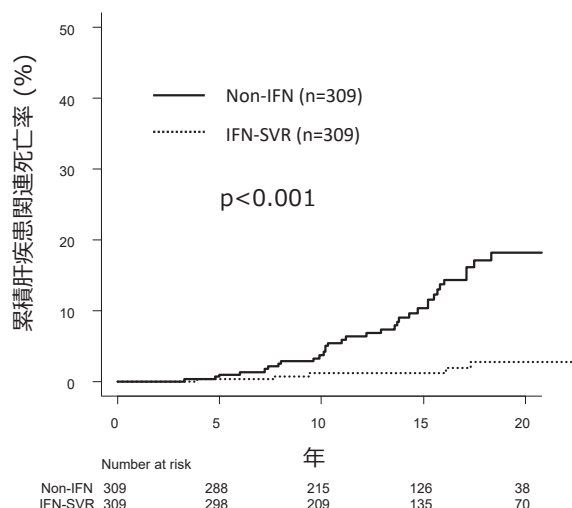


図5a IFN-SVR 例と非治療例別の累積肝疾患関連死亡率

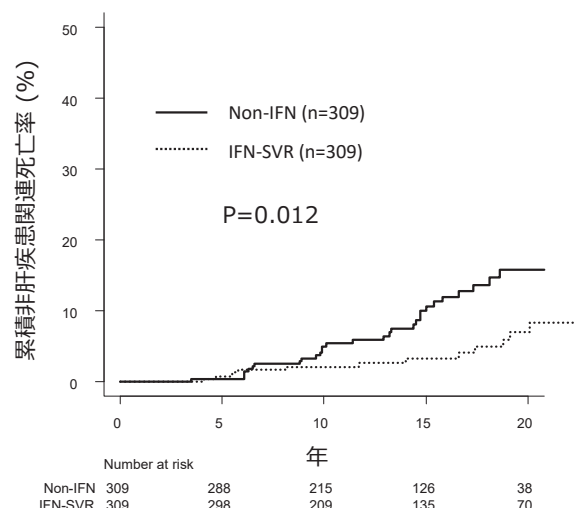


図5b IFN-SVR 例と非治療例別の累積非肝疾患関連死亡率

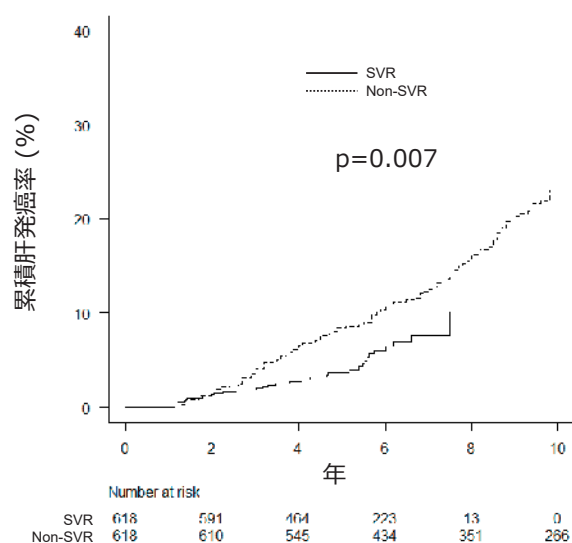


図6 DAA-SVR 例と非治療例別の累積肝発癌率

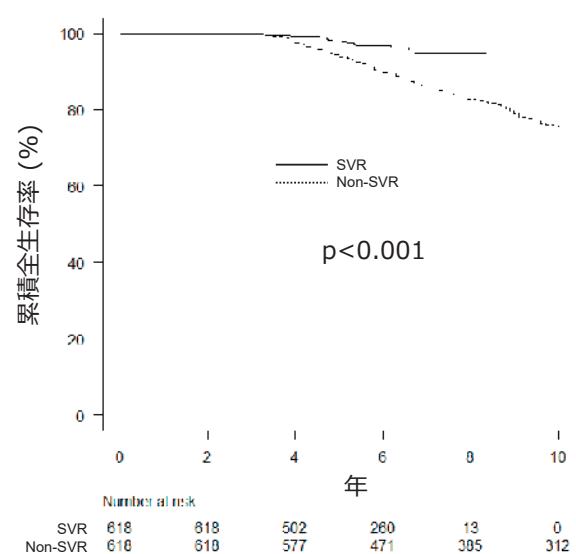


図7 DAA-SVR 例と非治療例別の累積全生存率

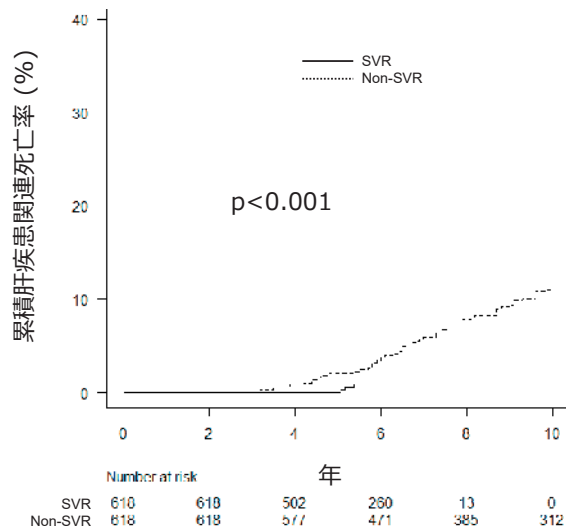


図 8a DAA-SVR 例と非治療例別の累積肝疾患関連死亡率

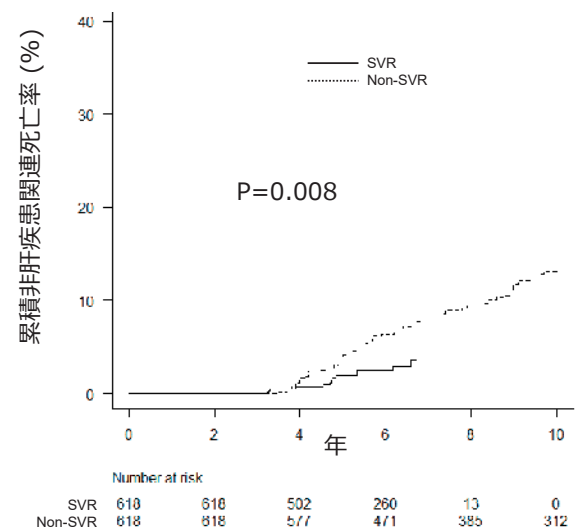


図 8b DAA-SVR 例と非治療例別の累積非肝疾患関連死亡率

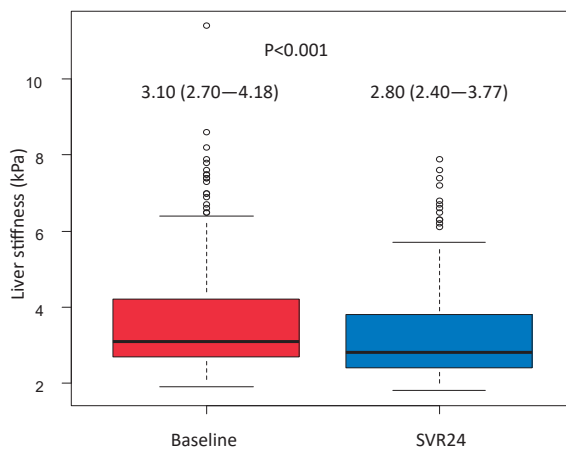


図 9 DAA-SVR 前後の肝硬度 (MRE)

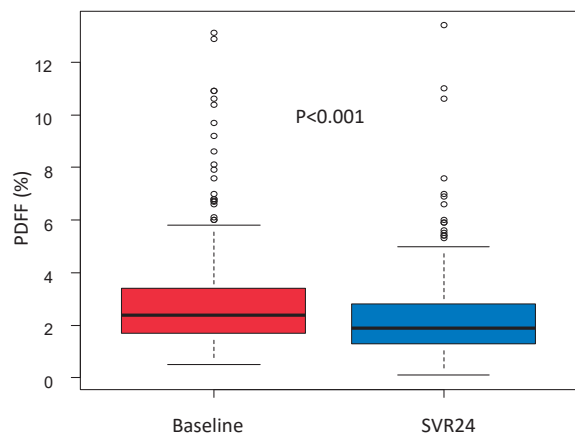


図 10 DAA-SVR 前後の肝脂肪-MRI-PDFF による肝脂肪含有量の変化

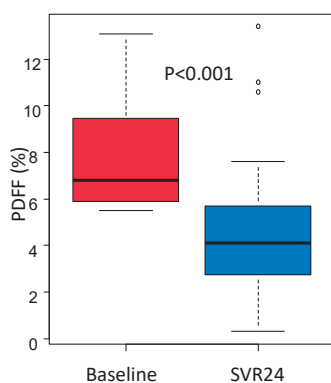


図 11a SLD の症例 (PDFF > 5.2%) の PDFF 値の変化

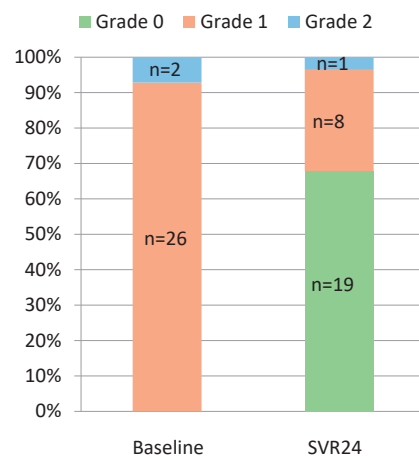


図 11b SLD の症例 (PDFF > 5.2%) の肝脂肪グレードの変化

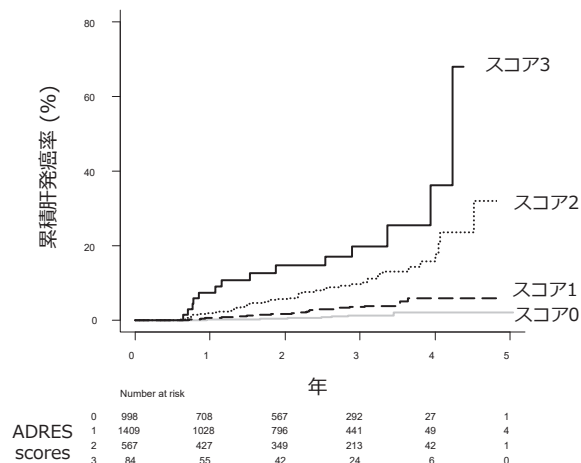


図12 ADRESスコア別の累積肝発癌率

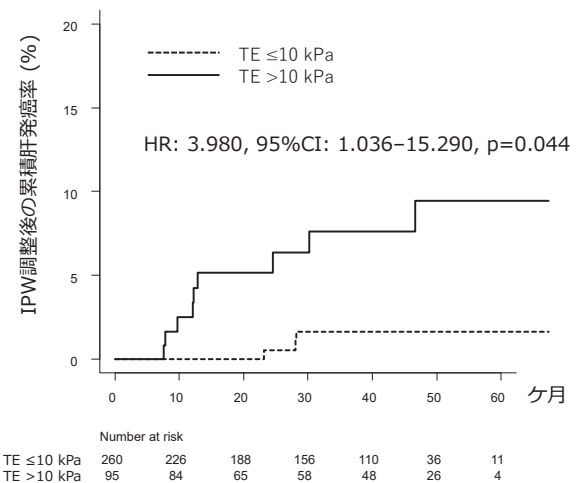


図13 肝硬度別の累積肝発癌率 (IPW 調整後)

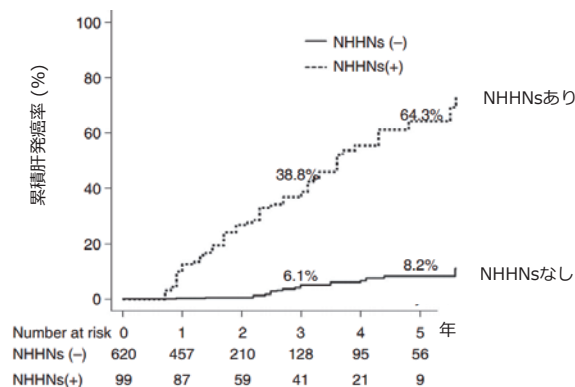


図14 NHHNs有無別の累積肝発癌率

表2 肝発癌に関する多変量解析

	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
性別 (男)	3.139	1.732 ~ 5.690	<0.001
AFP (1 ng/mL 毎)	1.056	1.035 ~ 1.077	<0.001
FIB-4 index (1 毎)	1.051	1.017 ~ 1.085	0.003
フォロー医 (非専門医)	1.044	0.591 ~ 1.843	0.882

modified ADRESスコアの検討¹⁶では、ADRESスコアで層別できなかったコホートにおいて、mADRESは肝発癌を層別化することが可能であった。そのため、FIB-3 indexは高齢者が多い集団におけるNLDAのひとつとして、今後さらなる検証が望まれる。

また、画像診断のひとつとして超音波 (Fibroscan など) による肝硬度測定も重要な予測因子である。われわれの検討¹⁷ではSVR時に肝硬度が10 kPaを超える症例では肝細胞癌発症率が有意に高くなる (図13)。

EOB-MRIの動脈相で造影が認められず、肝細胞造

影相で低信号となる (non-hypervascular hypo-intense nodules : NHHNs) の存在は、古典的肝細胞癌の前癌病変として注目されている。Kumadaら¹⁸の検討ではSVR時にNHHNsがある症例はない症例と比較して古典的肝細胞癌の発症リスクが有意に高値であった (図14)。

12. SVR後の専門医によるフォローアップの重要性

SVR達成後の患者管理においては、わが国において肝細胞癌のサーベイランスをどのように行っていくか

表3 専門医/非専門医別の肝細胞癌の臨床病理学的特徴

	全体 (n=54)	専門医 (n=30)	非専門医 (n=24)	p 値
腫瘍径 (mm)	19.5 (14.0 ~ 31.8)	16.0 (11.3 ~ 18.8)	36.5 (26.8 ~ 50.0)	<0.001
腫瘍個数 (単発/多発)	45/9	27/3	18/6	0.165
脈管浸潤 (あり/なし)	9/45	1/29	8/16	0.007
肝外転移 (あり/なし)	1/53	1/29	0/24	1.000
TNM stage (I/II/III/IV)	25/17/9/3	22/8/0/0	3/9/9/3	<0.001
治療方法				<0.001
肝切除	19	6	13	
局所焼灼療法	26	22	4	
TACE	7	2	5	
放射線治療	1	0	1	
BSC	1	0	1	

は十分なエビデンスが確立されていない。DAA による SVR 後に約 40%が肝臓専門医、約 60%が非専門医によりフォローされたわれわれのコホートの検討¹⁹⁾では、肝発癌のリスクに関して、フォロー医は関連が認められなかった(表2)が、非専門医によるフォローアップ例では、診断時の腫瘍径が大きく、脈管侵襲や高病期(進行癌)の頻度が高い結果であった(表3)。

以上より、SVR 後も適切なリスク層別化とともに、高リスク例では肝臓専門医による継続的な肝細胞癌サーベイランスが、予後改善の鍵を握ると考えられた。

13. まとめと今後の展望

DAA 時代の到来により、HCV 感染症は「治癒可能な疾患」として定義され、ほぼすべての症例でウイルス排除(SVR)が達成可能となった。これに伴い、肝発癌率、肝疾患関連死亡率、さらには非肝疾患関連死亡率までもが著明に低下し、HCV 感染の自然史そのものが変化した。

一方で、SVR 達成後も肝発癌のリスクは完全には消失せず、とりわけ高齢・男性・高度線維化例においては、長期的なサーベイランスとリスク層別化が不可欠である。NILDA や、画像診断を組み合わせた精緻なリスク評価が、今後の医療資源の効率的配分と予後改善に寄与することが期待される。

Conflict of Interest: 講演料として、アッヴィ合同会社、アストラゼネカ株式会社、中外製薬があります。

文 献

- Hayashi N, Takehara T: Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2006; 41: 17-27.
- Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.: Daclatasvir

plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.

- Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 557-565.
- Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018; 53: 566-575.
- Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018; 67: 505-513.
- Tada T, Kurosaki M, Nakamura S, et al.: Real-world clinical outcomes of sofosbuvir and velpatasvir treatment in HCV genotype 1- and 2-infected patients with decompensated cirrhosis: A nationwide multicenter study by the Japanese Red Cross Liver Study Group. *J Med Virol* 2021; 93: 6247-6256.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al.: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607.
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al.: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617.
- Tada T, Toyoda H, Yasuda S, et al.: Long-term prognosis of liver disease in patients with eradicated chronic hepatitis C virus: An analysis using a Markov chain model. *Hepatol Res* 2020; 50: 936-946.
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al.: Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int* 2016; 36: 817-826.
- Tada T, Kurosaki M, Toyoda H, et al.: Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection who had received direct-acting antiviral therapy. *Liver Int* 2024; 44: 3060-3071.
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al.: Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1012-1022.

13. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al: Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatol Res* 2017; 47: 1021–1031.
14. Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, et al: 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.
15. Tada T, Kurosaki M, Tamaki N, et al: A validation study of after direct-acting antivirals recommendation for surveillance score for the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection who had received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *JGH Open* 2021; 6: 20–28.
16. Tada T, Kumada T, Hiraoka A, et al: mADRES predicts hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus who achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 2024; 39: 1164–1171.
17. Tada T, Nishimura T, Matono T, et al: Association of liver stiffness and steatosis with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Hepatol Res* 2021; 51: 860–869.
18. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, et al: Impact of the introduction of direct-acting anti-viral drugs on hepatocarcinogenesis: a prospective serial follow-up MRI study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 359–370.
19. Tada T, Kumada T, Matono T, et al: Characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response: The impact of a hepatologist on surveillance. *JGH Open* 2022; 6: 462–469.

(受付：2025 年 5 月 31 日)

(受理：2025 年 6 月 11 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。