

博士論文

C型肝炎関連肝癌治療後抗ウイルス療法後の  
肝癌再発に関する検討

木下 瑞希

論文タイトル：C型肝炎関連肝癌治療後抗ウイルス療法後の  
肝癌再発に関する検討

所属 : 医学系研究科内科学専攻

指導教員名 : 小池和彦

申請者名 : 木下瑞希

## 目次

要旨 .....	5
第一章 序文 .....	6
第二章 方法 .....	11
第一節 研究デザインと対象患者 .....	11
第二節 肝癌の診断とフォローアップ .....	14
第三節 抗ウイルス療法 .....	14
第四節 評価 .....	15
第五節 統計解析 .....	16
第三章 結果 .....	18
第一節 患者背景 .....	18
第二節 累積肝癌再発率 .....	21
第三節 肝癌再発のリスク因子 .....	24
第四節 肝癌再発形式と再発時の腫瘍マーカー .....	30
第五節 SVR 達成の有無と累積肝癌再発率の関係 .....	32
第六節 肝癌治療歴と累積肝癌再発率の関係 .....	32

第七節	肝硬変の有無と累積肝癌再発率の関係.....	33
第八節	IFN 治療不成功後に DAA 治療を行った患者群に関する解析.....	37
第九節	全生存期間と生存率.....	39
第十節	肝機能に及ぼす影響.....	41
第四章	考察.....	48
第五章	結論と今後の展望.....	56
謝辞	.....	58
参考文献	.....	59

## 要旨

直接作用型抗ウイルス薬（DAA）治療による C 型肝炎治療後の肝臓再発促進については肯定的報告、否定的報告があり、未だ結論は出ていない。C 型肝炎治療後 DAA 治療後（DAA 群：147 人）の肝臓再発率、再発形式及び肝機能の推移についてインターフェロン治療後（IFN 群：156 人）と比較検討した。二群間で肝臓再発率及び再発形式に有意差は認めず、肝臓再発の独立リスク因子は抗ウイルス療法開始時 AFP-L3 高値、肝臓複数回治療歴、肝臓無再発期間が短いことであり、DAA 治療は IFN 治療に比して肝臓再発を促進してはいなかった。また C 型肝炎ウイルス駆除による肝機能温存・非代償性肝硬変への移行抑止により長期予後改善に寄与する可能性が示唆された。

## 第一章 序文

肝細胞癌（以下肝癌）は世界的に主要な悪性新生物の一つであり、年間死亡患者総数は男性では全癌種中第2位、女性では第6位である[1]。肝癌は通常慢性肝疾患を背景として発症し、C型肝炎は主要な背景疾患の一つである[2, 3]。C型肝炎関連肝癌（以下C型肝炎）ではC型肝炎ウイルス（HCV: hepatitis c virus）感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと進展する[4]。インターフェロン（IFN: interferon）治療によりウイルス排除に成功した例、すなわちウイルス学的著効（SVR: sustained viral response）を得られた例では、肝炎が鎮静化され、肝線維化、肝発癌が抑制されることが明らかになっている[5]。また肝癌根治治療後であってもIFNによる抗HCV療法により肝癌再発のリスクの減少及び長期予後改善が得られることも報告されている[6-8]。しかし肝癌患者は高齢や肝線維化の進展を伴っていることが多く、IFN不耐容のため、肝癌治療後にIFN治療に適格と判断される患者は限定的であり、肝癌治療後にIFN治療を受けることができるのはC型肝炎患者の15%程度にとどまり、SVR達成率も37%程度と低率であった[9]。近年使用可能となった直接作用型抗ウイルス薬（DAA :direct-acting antivirals）はIFN治療不適格・不耐容例に対しても治療可能であり、IFN既治療例において

も SVR 率は 95%以上と高確率で[10-12]、肝癌治療歴を有する患者においても安全かつ高確率に HCV 駆除を行うことができるようになった[13, 14]。

しかし一方でヨーロッパから、肝癌治療後に DAA 治療を開始した患者において高率に肝癌早期再発を認め、かつその再発は悪性度が高いことが報告された[15, 16]。この一因として、DAA による抗ウイルス治療では急激な炎症のコントロールが抗腫瘍免疫に影響を及ぼす結果腫瘍細胞の出現が促進され、これに対し IFN はそれ自体に抗腫瘍免疫効果を有するためこれを促進しない可能性があるという仮説が提唱された[16]。これに対し我々は以前、初発肝癌に対して根治的にラジオ波焼灼療法（RFA: radiofrequency ablation）施行後 2 年以内に DAA 治療を受けた患者、IFN 治療を受けた患者および抗ウイルス療法を受けていない患者それぞれの肝癌再発率を比較し、DAA 治療群は他の二群と比較して肝癌再発率が高くはないことを示した[17]。これを研究①とする。研究①における対象患者は、初回肝癌治療から抗ウイルス療法開始までの期間を 2 年以内と限定し、抗ウイルス療法開始前に肝癌再発を認めた患者や肝癌最終治療から 2 年以上経過している患者は除外していた。これは肝癌根治治療後ほとんどの患者に DAA 治療が行われている現状においては非常に限定的な集団であった。

そこで本研究では、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間を限定せず、複数回肝癌治療歴を有する患者も含め、より実臨床に則した集団を対象として、IFN 治療後、DAA 治療後の肝癌再発率、再発形式及び肝機能の推移について比較検討した。

本研究における観察開始起点の設定については、本研究を行う契機となった肝癌治療後 DAA 治療による肝癌再発促進の可能性に関する報告[15, 16]において観察開始起点を抗ウイルス療法開始時あるいは終了時としていたことから、それを踏襲して抗ウイルス療法開始時とした。研究①では肝癌治療時を観察開始起点として肝癌治療から抗ウイルス療法開始までの期間を限定したが、それにより実臨床において限定的な集団における解析となってしまった。それを受けて本研究においてはより多くの患者を対象を含め実臨床に則した集団で解析を行いたいと考え、抗ウイルス療法開始時点の肝癌再発リスク因子を同定することを優先した。

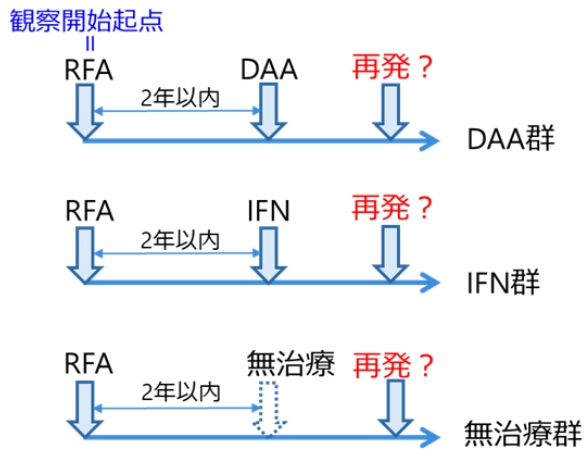
研究①と本研究のデザインの比較を図 1A、B に示す。研究①では対象患者を初発肝癌に対する治療後 2 年以内に抗ウイルス療法を開始した患者と限定し肝癌治療時を観察開始起点としたため無治療群を設定することができた。しかし本研究では複数回肝癌治療歴を有する患者を含め肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間を限定せず観察開始起点を抗ウイルス療法開始時点とした



ため、無治療群の観察開始起点の設定が困難、すなわち無治療群の設定が困難  
であると考え、DAA 治療群と IFN 治療群の二群間の比較とした。

図 1. 研究①と本研究のデザインの比較

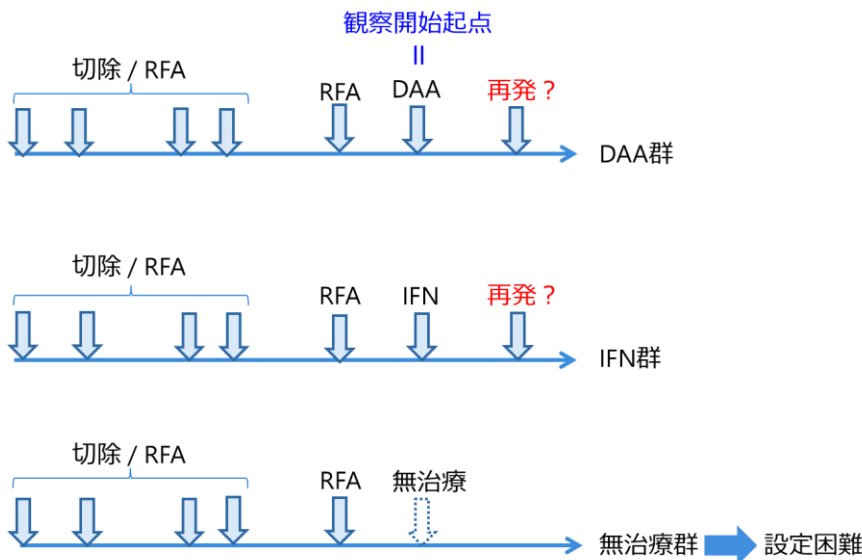
(A) 研究①のデザイン



図の説明

研究①では対象患者を初発肝癌に対する治療後2年以内に抗ウイルス療法を開始した患者と限定し肝癌治療時を観察開始起点としたため無治療群を設定することができた。

(B) 本研究のデザイン



図の説明

本研究では複数回肝癌治療歴を有する患者を含め肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間を限定せず観察開始起点を抗ウイルス療法開始時点としたため、無治療群の観察開始起点の設定が困難、すなわち無治療群の設定が困難であると考え、DAA 治療群と IFN 治療群の二群間の比較とした。

## 第二章 方法

### 第一節 研究デザインと対象患者

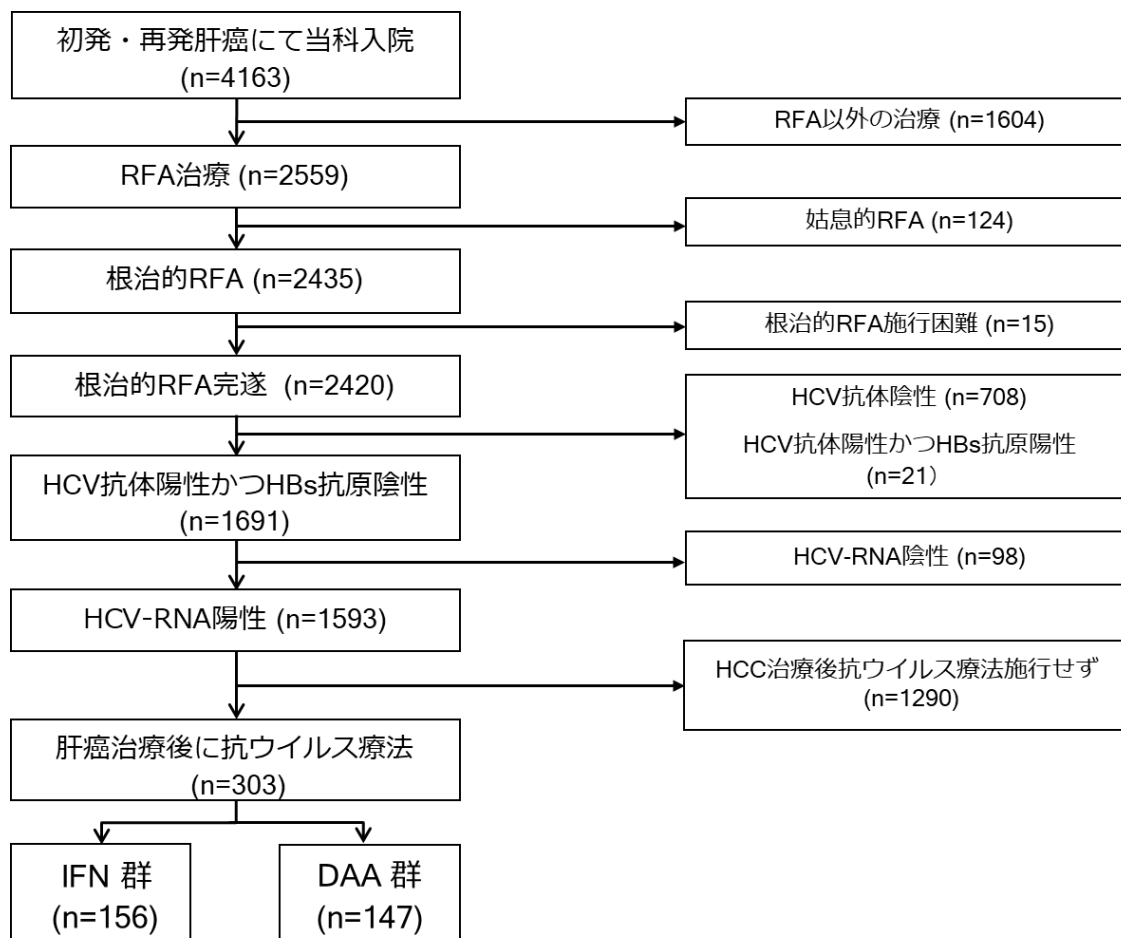
本研究は文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針に則っており、東京大学医学研究倫理委員会にて承認されている（承認番号 2058）。

対象患者について図 1 に示す。1990 年から 2016 年に初発あるいは再発肝癌の治療目的に東京大学医学部附属病院消化器内科に入院した患者 4613 人中、RFA を受けた患者は 2559 人、その中で根治的 RFA を目的として施行されたのは 2435 人、施行後に完全奏功と判断されたのは 2420 人であった。根治的 RFA については腫瘍数、腫瘍径を問わず、mRECIST（modified response evaluation criteria in solid tumors）[18]に基づき原則として RFA 施行後 3 日以内のダイナミック CT による確認をもって完全奏功とした。腎機能低下あるいは CT 造影剤アレルギーによりダイナミック CT を施行できない患者では RFA 施行後 3 日以内の単純 CT による評価を行い、退院後外来にてダイナミック MRI により再度完全奏功を確認した。この 2420 人中 HCV 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性であったのは 1691 人、そのうち HCV-RNA 陽性であったのは 1593 人であった。その中で肝癌治療後に抗ウイルス療法を施行された 303 人を対象とし、肝癌治療後の初回抗ウイルス療法として IFN 治療を施行された 156 人（以下 IFN 群）と DAA 治療を施行された 147 人（以下 DAA 群）の二群に分類した。肝癌治療後

に IFN 治療が不成功でその後に DAA 治療を受けた患者は IFN 群に含めた。

HCV-RNA 陽性で抗ウイルス療法を施行しなかった 1290 人中、我が国初の IFN フリーDAA であるダクラタスビル+アスナプレビルが発売された 2014 年 9 月 3 日までに死亡したのは 893 人、発売以降も生存していたのは 397 人であった。これらの患者に当院で IFN 治療あるいは DAA 治療を行わなかった理由としては、肝癌治療後の転院・ドロップアウトの他、肝癌コントロール不良、肝硬変非代償化、高齢や併存疾患の存在が挙げられ、特に IFN については高齢や併存疾患のために治療不適格と判断される患者が多かった。

図 2. 対象患者



略号 : DAA, direct-acting antivirals; HBs, hepatitis B surface; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; RFA, radiofrequency ablation

## 第二節 肝癌の診断とフォローアップ

肝癌の診断については、ダイナミック CT あるいはダイナミック MRI にて動脈相における濃染と後期相における染まり抜けを確定診断とした[19]。抗ウイルス療法開始前に残存腫瘍がないことを確認するためにダイナミック CT あるいはダイナミック MRI を施行した。4 か月ごとにダイナミック CT あるいはダイナミック MRI にて肝癌再発の有無を確認した。また血液生化学検査による総ビリルビン・血清アルブミン・ALT・血小板数の測定、肝癌腫瘍マーカーである AFP・AFP-L3・DCP の測定も行った。

## 第三節 抗ウイルス療法

IFN 治療レジメンを以下に示す。IFN 単剤：ジェノタイプ 1 型及び 2 型に対し 24-48 週投与、IFN+リバビリン (RBV: ribavirin)：ジェノタイプ 1 型に対し 48-72 週、ジェノタイプ 2 型に対し 24 週投与、ペグインターフェロン (PEG-IFN: peginterferon) 単剤：ジェノタイプ 1 型及び 2 型に対し 24-48 週投与、PEG-IFN+RBV：ジェノタイプ 1 型に対し 48-72 週、ジェノタイプ 2 型に対し 24 週投与、PEG-IFN+テラプレビル (TVR) /シメプレビル (SMV)：ジェノタイプ 1 型に対し PEGIFN+RBV12 週投与後に PEG-IFN+RBV+TVR/SMV12 週投与。

DAA 治療レジメンを以下に示す。ダクラタスビル+アスナプレビル：ジェノタイプ 1 型に対し 24 週投与、ソホスブビル+レジパスビル：ジェノタイプ 1 型に対し 12 週投与、ソホスブビル+RBV：ジェノタイプ 2 型に対し 12 週投与、オムビタスビル+パリタプレビル/リトナビル：ジェノタイプ 1 型に対し 12 週投与、エルバスビル+グラゾプレビル：ジェノタイプ 1 型に対し 12 週投与。

SVR は抗ウイルス療法終了時点から 12 週後に HCV-RNA が検出されない状態と定義した。

#### 第四節 評価

主要評価項目は抗ウイルス療法開始後の肝癌再発とした。再発までの期間は抗ウイルス療法開始時点から肝癌再発診断時点までとした。副次的評価項目は肝癌再発形式とした。肝癌再発は BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 病期分類[20]に準じて以下の四群に分類した。

- ・ステージ 0：単発かつ径 2 センチ未満の肝内再発
- ・ステージ A：単発かつ径 2 センチ以上あるいは 3 個以下かつ 3 センチ以下の  
肝内再発
- ・ステージ B：3 個超あるいは 2-3 個かつ 3 センチ超の肝内再発

・ステージ C：肝外転移あるいは脈管侵襲を伴う再発。

肝内再発と肝外転移あるいは脈管侵襲の両方を有する患者はステージ C とした。また肝癌再発時の各腫瘍マーカーの値（AFP 値、AFP-L3 値、DCP 値）と抗ウイルス療法時点からの各腫瘍マーカーの上昇（ $\Delta$ AFP 値、 $\Delta$ AFP-L3 値、 $\Delta$ DCP 値）をそれぞれ比較して評価した。さらに肝機能の評価として抗ウイルス療法開始時点から 48 週後までの非代償化率、抗ウイルス療法開始時点から 4・8・12 週後の ALT 値の推移、24・48 週後の血清アルブミン値・総ビリルビン値・血小板数の推移を評価した。非代償化は食道胃静脈瘤出血、肝性脳症、腹水、黄疸（総ビリルビン値 3mg/dL 以上）、抗ウイルス療法開始時から Child-Pugh スコア 2 点以上の上昇と定義した。

## 第五節 統計解析

連続変数については中央値と四分位範囲、カテゴリー変数については人数と百分率で表記した。IFN 群と DAA 群の群間比較については、連続変数は Mann-Whitney U-test を用い、カテゴリー変数はカイ二乗検定を用いた。

抗ウイルス療法開始後の再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。観察期間は 2017 年 8 月 31 日で打ち切りとした。追跡不能患者あるいは肝癌再発なく死亡した患者は打ち切りとした。年



年齢、性別、総ビリルビン値、血清アルブミン値、ALT 値、血小板数、AFP 値、AFP-L3 値、DCP 値、肝硬変（肝生検にて F4、ファイブロスキャンの値が 15kPa 以上、血小板数が  $10 \times 10^4/\mu\text{L}$  以下、F1 以上の食道胃静脈瘤、spleen index  $20\text{cm}^2$  以上の脾腫のいずれかを認める状態）の有無、肝癌最終治療時の腫瘍数、腫瘍径、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間、SVR 達成の有無、抗ウイルス療法レジメンを肝癌再発リスク因子として Cox 比例ハザード解析を用いて単変量及び多変量解析を行った。抗ウイルス療法と肝癌再発の相関は、単変量解析において  $P$  値が 0.10 未満となった変数について補正した多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。単変量解析において  $P$  値が 0.10 未満となった変数間に多重共線性が存在する場合には、一方の変数のみを多変量解析に含めた。さらに患者背景の異なる DAA 群と IFN 群とで肝癌再発率を比較するため、傾向スコアマッチングを用いて年齢、性別、血小板数、肝癌治療歴をマッチさせ、マッチング解析を行った。二群間の肝癌再発形式はカイ二乗検定を用いて比較した。肝機能の指標として抗ウイルス療法開始時点から 4・8・12 週後の ALT 値、24・48 週後の血清アルブミン値・総ビリルビン値・血小板数の推移について Wilcoxon 検定を用いて各二点の値を比較し評価した。全ての検定は両側検定で、 $P$  値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。統計解析は R 2.13.0 (<http://www.R-project.org>)を用いて行った。

## 第三章 結果

### 第一節 患者背景

抗ウイルス療法開始時点の患者背景を表 1A に示す。DAA 群の患者は IFN 群と比較して有意に高齢で(74.4 vs. 65.3 歳,  $P < 0.001$ )、女性の割合が高く (41 vs. 25%,  $P = 0.005$ )、ALT 高値、血小板数低値、AFP-L3 高値であった。肝硬変を有する患者の割合は二群間で有意差を認めなかった (IFN 群 76% vs. DAA 群 74%,  $P = 0.69$ )。DAA 群の患者は IFN 群と比較して有意に肝癌最終治療時の腫瘍径が小さく、単発である割合が高く、また肝癌複数回治療歴を有する割合が高かった。肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間、最終画像評価から抗ウイルス療法開始までの期間はいずれも二群間で有意差を認めなかった。IFN 群で 47 人 (37%)、DAA 群で 135 人 (92%) が SVR を達成していた。

また表 1B に示すように年齢、性別、血小板数、肝癌治療歴をマッチさせて両群からそれぞれ 61 人の患者を抽出しマッチング解析を行った。AFP-L3 値のみ DAA 群で有意に高値であった ( $P=0.004$ )。

表 1A. 患者背景

変数	IFN 群 n = 156	DAA 群 n = 147	P 値
年齢 (歳)	65.3 (60.9–70.7)	74.4 (67.9–80.0)	< 0.001
男性, n (%)	117 (75)	87 (59)	0.005
総ビリルビン (mg/dL)	0.9 (0.6–1.2)	0.9 (0.7–1.2)	0.81
アルブミン (g/dL)	3.7 (3.4–3.9)	3.7 (3.3–3.9)	0.51
ALT (IU/L)	60 (40–89)	47 (32–70)	< 0.001
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	11.6 (9.6–15.0)	11.0 (7.5–14.3)	0.03
肝硬変, n (%)	119 (76)	109 (74)	0.69
Child Pugh 分類, n (%)			0.73
A	153 (98)	144 (98)	
B	3 (1.9)	3 (2.0)	
腹水, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
AFP (ng/mL)	11.7 (4.8–29)	11.8 (5.2–27)	0.64
AFP-L3 (%)	0.5 (0.5–0.5)	3.7 (0.5–5.8)	< 0.001
DCP (mAU/mL)	15 (12–20)	16 (11–22)	0.66
肝癌最終治療時腫瘍数 > 1, n (%)	69 (44)	44 (30)	0.01
肝癌最終治療時腫瘍径 (mm)	19 (16–25)	16 (13–21)	< 0.001
肝癌治療回数 (1 / 2 / $\geq 3$ )	94 / 33 / 29	60 / 31 / 56	< 0.001
肝癌最終治療から抗ウイルス療法 開始までの期間 (年)	0.45 (0.18–1.11)	0.56 (0.21–1.56)	0.29
最終画像評価から抗ウイルス療法 開始までの期間 (年)	0.12 (0.07–0.19)	0.10 (0.05–0.19)	0.18
HCV ジェノタイプ 1 / 2	115 / 41	124 / 23	0.02
抗ウイルス療法レジメン			
IFN 単剤	12	-	
IFN/RBV	11	-	
PEG-IFN 単剤	24	-	
PEG-IFN/RBV	106	-	
PEG-IFN/RBV/DAA	3	-	
DCV/ASV	-	38	
SOF/LDV	-	81	
OBV/PTV/ritonavir	-	2	
EBR/GZR	-	3	
SOF/RBV	-	23	

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; ASV, asunaprevir; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; DCV, daclatasvir; EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; HCC, hepatocellular carcinoma; IFN, interferon; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PTV, paritaprevir; PEG-IFN, peginterferon; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

表 1B. マッチング解析の患者背景

変数	IFN 群 n = 61	DAA 群 n = 61	P 値
年齢 (歳)	67.2 (62.4-71.5)	67.8 (60.8-74.4)	0.71
男性, n (%)	47 (77)	40 (66)	0.23
総ビリルビン (mg/dL)	0.9 (0.6-1.2)	1.0 (0.7-1.3)	0.23
アルブミン (g/dL)	3.6 (3.3-3.9)	3.6 (3.2-3.9)	0.83
ALT (IU/L)	59 (39-86)	50 (34-76)	0.13
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	11.3 (9.6-14.3)	11.5 (7.3-14.8)	0.22
肝硬変, n (%) *	47 (77)	48 (79)	1
Child Pugh 分類, n (%)			0.61
A	60 (98)	58 (95)	
B	1 (1.6)	3 (4.9)	
腹水, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
AFP (ng/mL)	12.9 (5.0-37)	11.0 (4.9-27.1)	0.79
AFP-L3 (%)	0.5 (0.5-3.7)	3.7 (0.5-5.5)	0.004
DCP (mAU/mL)	15 (12-21)	18 (14-32)	0.07
肝癌最終治療時腫瘍数 > 1, n (%)	25 (41)	21 (34)	0.58
肝癌最終治療時腫瘍径 (mm)	18 (13-25)	17 (14-22)	0.27
肝癌治療回数 (1 / 2 / $\geq 3$ )	35 / 12 / 14	27 / 14 / 20	0.33
肝癌最終治療から抗ウイルス療法 開始までの期間 (年)	0.44 (0.21-1.33)	0.46 (0.18- 1.51)	0.85
最終画像評価から抗ウイルス療法 開始までの期間 (年)	0.12 (0.08-0.20)	0.11 (0.05-0.19)	0.36
HCV ジェノタイプ 1 / 2	47 / 14	52 / 9	0.35
抗ウイルス療法レジメン			
IFN 単剤	6	-	
IFN/RBV	5	-	
PEG-IFN 単剤	12	-	
PEG-IFN/RBV	36	-	
PEG-IFN/RBV/DAA	2	-	
DCV/ASV	-	16	
SOF/LDV	-	35	
OBV/PTV/ritonavir	-	1	
EBR/GZR	-	0	
SOF/RBV	-	9	

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; ASV, asunaprevir; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; DCV, daclatasvir; EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; IFN, interferon; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PTV, paritaprevir; PEG-IFN, peginterferon; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir

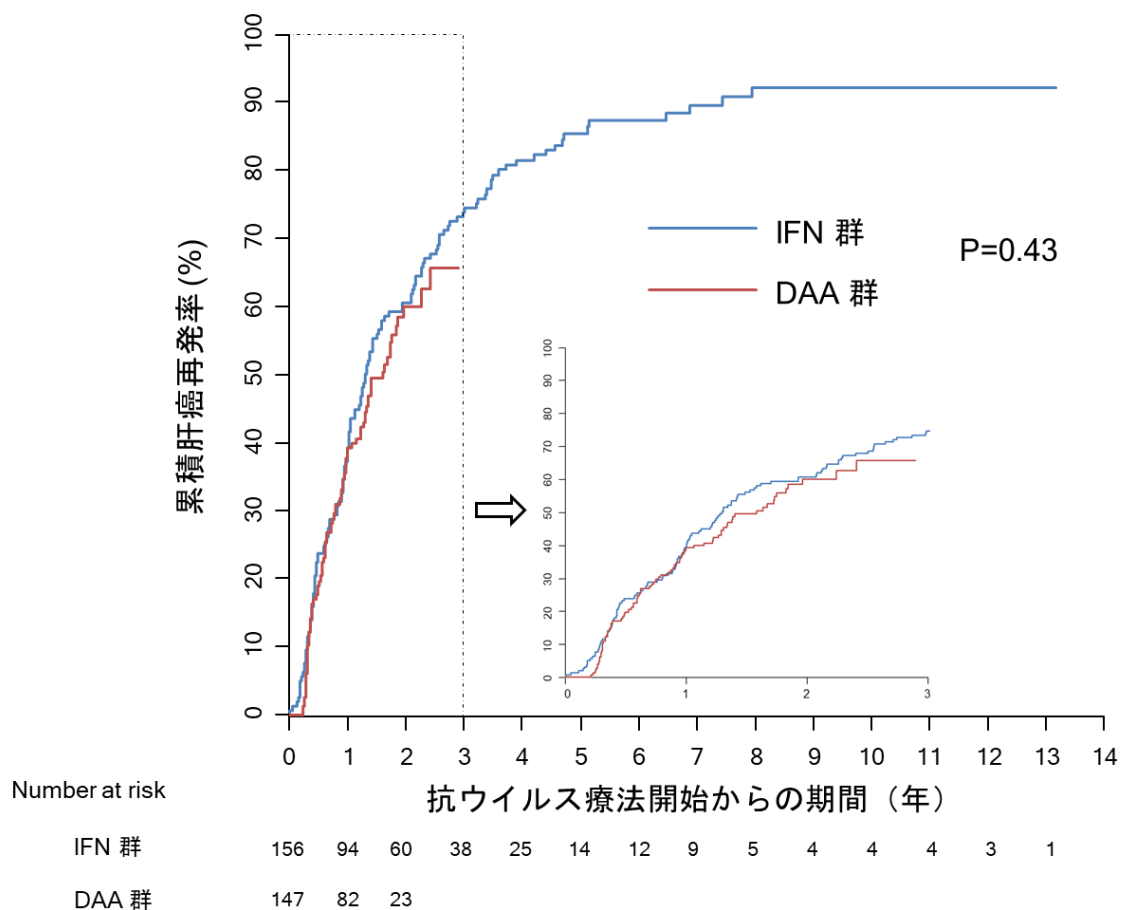
Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

## 第二節 累積肝癌再発率

観察期間中央値 IFN 群 7.2 年、DAA 群 1.8 年で、IFN 群の 136 人、DAA 群の 80 人に肝癌再発を認めた。累積肝癌再発率は図 2A に示すように IFN 群で 1 年後 39%、2 年後 61%、DAA 群で 1 年後 39%、2 年後 60%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.43$ )。マッチング解析の結果、累積肝癌再発率は図 2B に示すように IFN 群で 1 年後 46%、2 年後 70%、DAA 群で 1 年後 51%、2 年後 76%であり、両マッチング患者群間で累積肝癌再発率に有意差を認めなかった ( $P=0.68$ )。

図 3. 累積肝癌再発率

(A) コホート全体の累積肝癌再発率

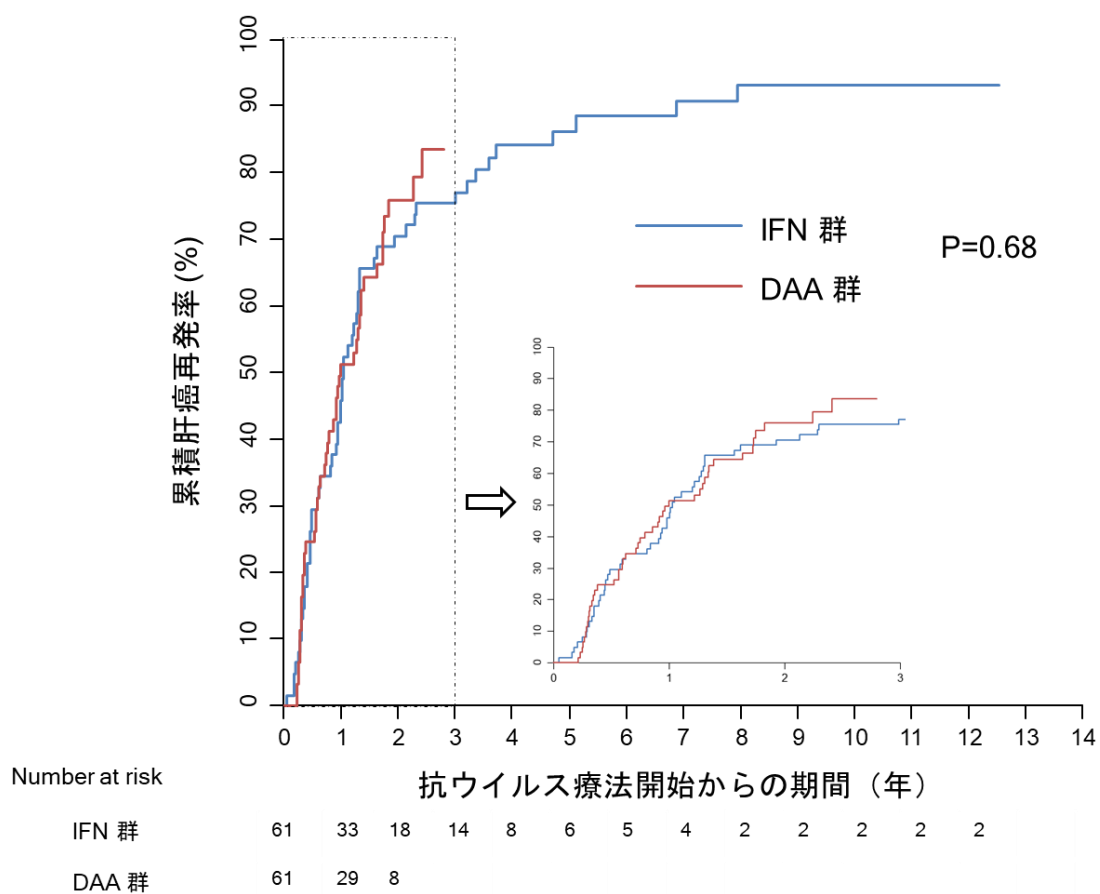


図の説明

累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 39%、2 年後 61%、DAA 群で 1 年後 39%、2 年後 60%であった。累積肝癌再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

(B) マッチングコホートの累積肝癌再発率



図の説明

年齢、性別、血小板数、肝癌治療歴をマッチさせた。累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 46%、2 年後 70%、DAA 群で 1 年後 51%、2 年後 76%であった。累積肝癌再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

### 第三節 肝癌再発のリスク因子

表 2 に示すように患者全体の単変量解析において  $P<0.10$  となったのは血清アルブミン低値、AFP 高値、AFP-L3 高値、DCP 高値、肝硬変、最終治療時の腫瘍数が複数であること、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことであった。これらの因子で補正して多変量解析を行う際に AFP と AFP-L3 は互いに多重共線性を有する因子であるため (Spearman の順位相関係数 0.52)、一方のみを多変量解析に含めることとし、AFP を含めた場合 (表 2A : モデル 1) と AFP-L3 を含めた場合 (表 2B : モデル 2) と二通りの解析を行った。モデル 1 では肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことが抗ウイルス療法後肝癌再発の独立リスク因子であり、モデル 2 ではそれに加え AFP-L3 高値も独立リスク因子であるとの結果が得られた。

表 3 に示すように IFN 群の単変量解析において  $P<0.10$  となったのは AFP 高値、AFP-L3 高値、肝硬変を有すること、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いこと、SVR 達成であった。これらの因子で補正した多変量解析については前述した患者全体の解析と同様に AFP と AFP-L3 のうち一方のみを解析に含めることとし、AFP-L3 を含めた解析を表 3 に示した。肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短



いことが IFN 治療後肝癌再発の有意なリスク因子であった。

表 4 に示すように DAA 群の単変量解析において  $P < 0.10$  となったのは総ビリルビン高値、血清アルブミン低値、AFP-L3 高値、DCP 高値、複数回肝癌治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことであった。これらの因子で補正した多変量解析では肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことが DAA 治療後肝癌再発の独立リスク因子であった。

表 2. 抗ウイルス療法後肝癌再発のリスク因子

(A) モデル 1 : AFP を含む解析

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
年齢 (/年)	0.99 (0.97–1.01)	0.28		
男性	0.88(0.66–1.17)	0.37		
総ビリルビン /1mg/dL	1.23(0.92–1.64)	0.17		
アルブミン /1g/dL	0.55(0.39–0.78)	<0.001	0.70 (0.47–1.05)	0.09
ALT /IU/L	1.00 (1.00–1.00)	0.34		
血小板数 / $1 \times 10^4/\mu\text{L}$	0.98 (0.95–1.01)	0.17		
AFP > 10 ng/mL	1.35 (1.04–1.79)	0.03	1.15 (0.86–1.54)	0.33
AFP-L3 > 5%	1.62 (1.17–2.22)	0.003		
DCP > 40 mAU/mL	1.88 (1.14–3.10)	0.01	1.30 (0.78–2.20)	0.32
肝硬変	1.32 (0.96–1.82)	0.09	1.11 (0.77–1.60)	0.58
Child Pugh A	1.52 (0.48–4.76)	0.48		
肝癌最終治療時腫瘍数 > 1	1.28 (0.97–1.68)	0.08	1.12 (0.84–1.49)	0.43
肝癌最終治療時腫瘍径 > 20 mm	1.02 (0.77–1.34)	0.86		
肝癌治療回数				
1	1	-	1	-
2	1.42 (1.01–2.01)	0.04	1.31 (0.92–1.87)	0.13
≥ 3	1.95 (1.41–2.69)	< 0.001	1.76 (1.26–2.50)	0.001
肝癌最終治療から 抗ウイルス療法開始 までの期間 > 2 年	0.41 (0.26–0.64)	< 0.001	0.50 (0.31–0.81)	0.005
SVR vs. 非 SVR	0.75 (0.57–0.98)	0.04	0.86 (0.61–1.21)	0.38
DAA 群 vs. IFN 群	0.89 (0.67–1.19)	0.43	0.95 (0.66–1.37)	0.78

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; HR, hazard ratio; IFN, interferon; SVR, sustained viral response

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

**(B) モデル 2 : AFP-L3 を含む解析**

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
年齢 (/年)	0.99 (0.97–1.01)	0.28		
男性	0.88(0.66–1.17)	0.37		
総ビリルビン /1mg/dL	1.23(0.92–1.64)	0.17		
アルブミン /1g/dL	0.55(0.39–0.78)	<0.001	0.74 (0.49–1.11)	0.14
ALT /1IU/L	1.00 (1.00–1.00)	0.34		
血小板数 /1 × 10 <sup>4</sup> /μL	0.98 (0.95–1.01)	0.17		
AFP > 10 ng/mL	1.35 (1.04–1.79)	0.03		
AFP-L3 > 5%	1.62 (1.17–2.22)	0.003	1.47 (1.02-2.11)	0.04
DCP > 40 mAU/mL	1.88 (1.14–3.10)	0.01	1.21 (0.71-2.05)	0.49
肝硬変	1.32 (0.96-1.82)	0.09	1.09 (0.76-1.57)	0.64
Child Pugh A	1.52 (0.48-4.76)	0.48		
肝癌最終治療時腫瘍数 > 1	1.28 (0.97–1.68)	0.08	1.14 (0.85–1.52)	0.39
肝癌最終治療時腫瘍径 > 20 mm	1.02 (0.77–1.34)	0.86		
肝癌治療回数				
1	1	-	1	-
2	1.42 (1.01–2.01)	0.04	1.33 (0.94–1.89)	0.11
≥ 3	1.95 (1.41–2.69)	< 0.001	1.65 (1.16–2.35)	0.007
肝癌最終治療から 抗ウイルス療法開始 までの期間 > 2 年	0.41 (0.26–0.64)	< 0.001	0.51 (0.31–0.83)	0.007
SVR vs. 非 SVR	0.75 (0.57–0.98)	0.04	0.81 (0.57–1.14)	0.22
DAA 群 vs. IFN 群	0.89 (0.67–1.19)	0.43	0.93 (0.64–1.35)	0.71

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; HR, hazard ratio; IFN, interferon; SVR, sustained viral response

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

表 3. IFN 治療後肝癌再発のリスク因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
年齢 (/年)	1.08 (0.74–1.58)	0.68		
男性	1.27 (0.86–1.86)	0.23		
総ビリルビン /1mg/dL	1.00 (0.71–1.40)	0.99		
アルブミン /1g/dL	0.79 (0.56–1.11)	0.18		
ALT /1IU/L	0.85 (0.60–1.20)	0.35		
血小板数 /1 × 10 <sup>4</sup> /μL	0.85 (0.59–1.21)	0.37		
AFP > 10 ng/mL	1.37 (0.97–1.93)	0.08		
AFP-L3 > 5%	1.78 (1.10–2.87)	0.02	1.61 (0.95-2.74)	0.08
DCP > 40 mAU/mL	1.67 (0.78–3.60)	0.18		
肝硬変	1.56 (1.03-2.37)	0.04	1.41 (0.91-2.19)	0.12
Child Pugh A	2.94 (0.41-21.2)	0.28		
肝癌最終治療時腫瘍数 > 1	1.24 (0.88–1.74)	0.21		
肝癌最終治療時腫瘍径 > 20 mm	0.92 (0.65–1.23)	0.62		
肝癌治療回数				
1	1	-	1	-
2	1.42 (0.94–2.20)	0.09	1.34 (0.88–2.04)	0.17
≥ 3	2.05 (1.31–3.21)	0.002	1.67 (1.03–2.73)	0.04
肝癌最終治療から 抗ウイルス療法開始 までの期間 > 2 年	0.42 (0.22–0.78)	0.006	0.51 (0.27–1.00)	0.04
SVR vs. 非 SVR	0.73 (0.51–1.04)	0.08	0.80 (0.55-1.15)	0.23

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; HR, hazard ratio; SVR, sustained viral response

表 4. DAA 治療後肝癌再発のリスク因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
年齢 (/年)	0.99 (0.96–1.01)	0.27		
男性	0.95 (0.66–1.17)	0.82		
総ビリルビン /1mg/dL	1.59 (1.03–2.45)	0.04	1.05 (0.76-1.47)	0.75
アルブミン /1g/dL	0.50 (0.29–0.85)	0.01	0.70 (0.47–1.05)	0.09
ALT /1IU/L	1.00 (0.99–1.00)	0.43		
血小板数 /1 × 10 <sup>4</sup> /μL	0.98 (0.94–1.02)	0.27		
AFP > 10 ng/mL	1.36 (0.87–2.13)	0.17		
AFP-L3 > 5%	1.68 (1.07–2.64)	0.02	1.41 (0.99-2.00)	0.06
DCP > 40 mAU/mL	2.20 (1.13–4.31)	0.02	1.24 (0.73-2.10)	0.42
肝硬変	1.00 (0.60-1.66)	1.00		
Child Pugh A	0.82 (0.20-3.33)	0.78		
肝癌最終治療時腫瘍数 > 1	1.33 (0.83–2.13)	0.23		
肝癌最終治療時腫瘍径 > 20 mm	1.18 (0.73–1.89)	0.49		
肝癌治療回数				
1	1	-	1	-
2	1.42 (0.77–2.60)	0.26	1.50 (0.81–2.80)	0.20
≥ 3	2.05 (1.24–3.39)	0.005	1.92 (1.13–3.27)	0.02
肝癌最終治療から 抗ウイルス療法開始 までの期間 > 2 年	0.41 (0.21–0.79)	0.008	0.47 (0.23–0.96)	0.04
SVR vs. 非 SVR	0.76 (0.35–1.65)	0.48		

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; HR, hazard ratio; SVR, sustained viral response

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

#### 第四節 肝癌再発形式と再発時の腫瘍マーカー

表 5 に示すように二群間の肝癌再発形式については有意差を認めなかった ( $P=0.70$ )。両群とも単発あるいは 3 個以内かつ 3 センチ以下 (ステージ 0 または A) の肝内再発が大部分を占め、IFN 群で 116 人 (85%)、DAA 群で 67 人 (84%) であった。肝外転移を認めたのは IFN 群で 1 人 (傍大動脈リンパ節転移)、DAA 群で 2 人 (1 人は胆管浸潤、もう 1 人は門脈腫瘍栓と多発肺転移) であった。肝内再発と肝外転移の両方を認めた患者はいなかった。肝癌再発時の腫瘍マーカーについては、AFP 値、 $\Delta$ AFP 値は二群間で有意差を認めなかった。AFP-L3 値は DAA 群で有意に高値であったが、 $\Delta$ AFP-L3 値は二群間に有意差を認めなかった。DCP 値は二群間で有意差を認めず、 $\Delta$ DCP 値は IFN 群で有意に高値であった。

表 5. 肝癌再発形式と再発時の腫瘍マーカー

	IFN 群 n = 136	DAA 群 n = 80	P 値
再発形式			0.70
ステージ 0: 単発 < 2cm, n (%)	56 (41)	35 (44)	
ステージ A: 単発 ≥2cm, あるいは ≤3 個 かつ ≤3 cm, n (%)	60 (44)	32 (40)	
ステージ B: >3 個, あるいは 2-3 個 かつ >3cm, n (%)	19 (14)	11 (14)	
ステージ C: 肝外転移/脈管侵襲, n (%)	1 (0.7)	2 (2.5)	
肝癌再発時の腫瘍マーカー			
AFP (ng/mL)	11 (5-32)	10 (5-37)	0.92
AFP-L3 (%)	0.5 (0.5-7.1)	3.4 (0.5-12.4)	0.004
DCP (mAU/mL)	22 (14-38)	17 (13-38)	0.08
抗ウイルス療法開始時点からの 腫瘍マーカー上昇			
ΔAFP (ng/mL)	-0.2 (-8.6-6.7)	-1.4 (-11.5-8.4)	0.83
ΔAFP-L3 (%)	0 (0-3.5)	0 (-0.7-2.6)	0.68
ΔDCP (mAU/mL)	5 (0-23.3)	2 (-3-10)	0.01

略号 : AFP, alpha fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha fetoprotein; DAA, direct-acting antivirals; DCP des-gamma-carboxy prothrombin; HCC, hepatocellular carcinoma; IFN, interferon

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

## 第五節 SVR 達成の有無と累積肝癌再発率の関係

図 4A に示すように、SVR を達成した患者（以下 SVR 群）の累積肝癌再発率を SVR 未達成の患者（以下非 SVR 群）の累積肝癌再発率と比較すると、IFN 群の SVR 群と非 SVR 群では  $P=0.08$  で有意ではないものの非 SVR 群の累積肝癌再発率が高い傾向を認めた。また DAA 群の SVR 群と非 SVR 群では  $P=0.48$  で有意差を認めなかった。両群の SVR 群同士を比較すると、IFN 群の SVR 群の累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 35%、2 年後 53%、DAA 群の SVR 群では 1 年後 37%、2 年後 60%で、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.85$ )。

## 第六節 肝癌治療歴と累積肝癌再発率の関係

図 4B に示すように、肝癌初回治療後に抗ウイルス療法を導入された患者（以下肝癌初回治療群）と肝癌複数回治療後に抗ウイルス療法を導入された患者（以下肝癌複数回治療群）の累積肝癌再発率を比較すると、IFN 群の肝癌初回治療群と肝癌複数回治療群では  $P=0.004$ 、DAA 群の肝癌初回治療群と肝癌複数回治療群では  $P=0.01$  でいずれも肝癌複数回治療群の累積肝癌再発率が有意に高値であった。両群の肝癌初回治療群の累積肝癌再発率同士を比較すると、IFN 群の肝癌初回治療群の累積肝癌再発率は 1 年後 35%、2 年後 54%、DAA 群の肝癌初回治療群では 1 年後 26%、2 年後 51%で、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.19$ )。両群の肝癌複数回治療群の累積肝癌再発率同士を比較すると、IFN 群の肝癌複数



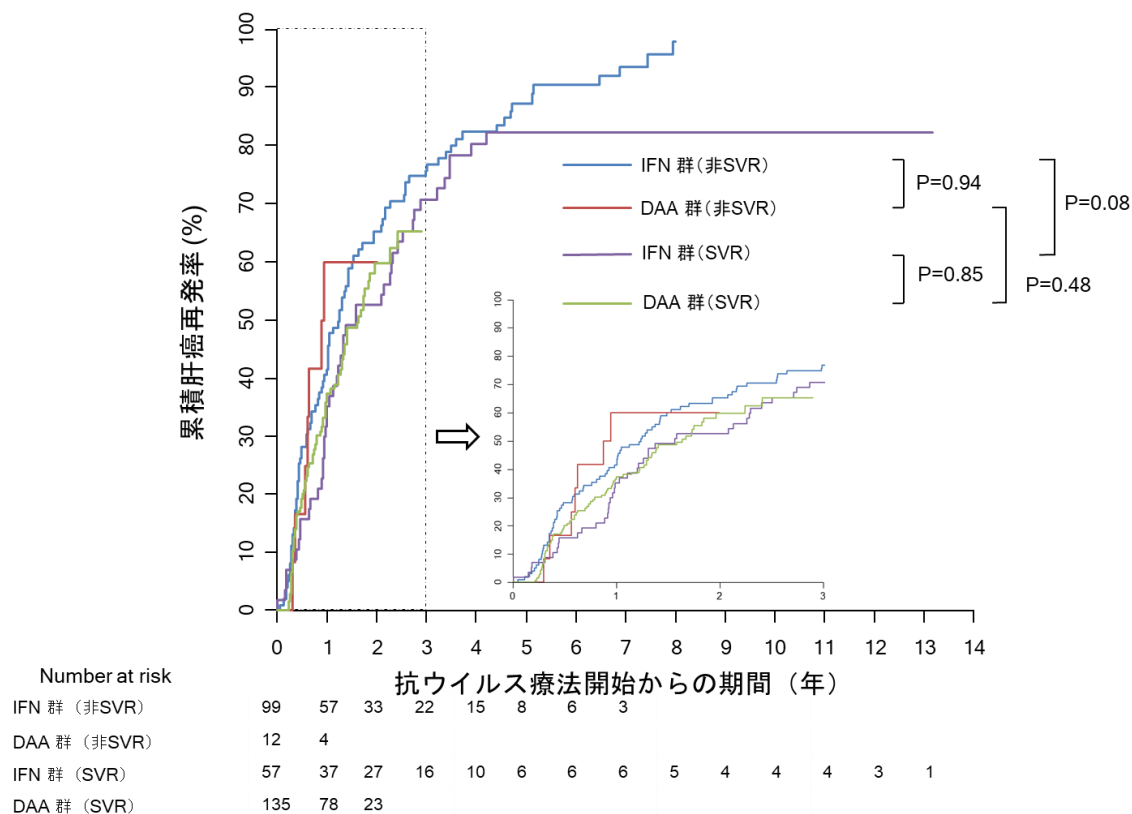
回治療群の累積肝癌再発率は1年後45%、2年後71%、DAA群の肝癌複数回治療群では1年後49%、2年後66%で、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.57$ )。

## 第七節 肝硬変の有無と累積肝癌再発率の関係

図4Cに示すように、肝硬変を有する患者（以下肝硬変群）と肝硬変のない患者（以下非肝硬変群）の累積肝癌再発率を比較すると、IFN群の肝硬変群と非肝硬変群では  $P=0.04$  で肝硬変群の累積肝癌再発率が有意に高値であり、DAA群の肝硬変群と非肝硬変群では  $P=1.00$  で有意差を認めなかった。両群の肝硬変群の累積肝癌再発率同士を比較すると、IFN群で1年後41%、2年後65%、DAA群で1年後40%、2年後60%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.22$ )。非肝硬変群の累積肝癌再発率はIFN群で1年後35%、2年後49%、DAA群で1年後37%、2年後60%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.62$ )。

図 4. 肝癌再発に関するサブグループ解析

(A) SVR 達成の有無と累積肝癌再発率の関係

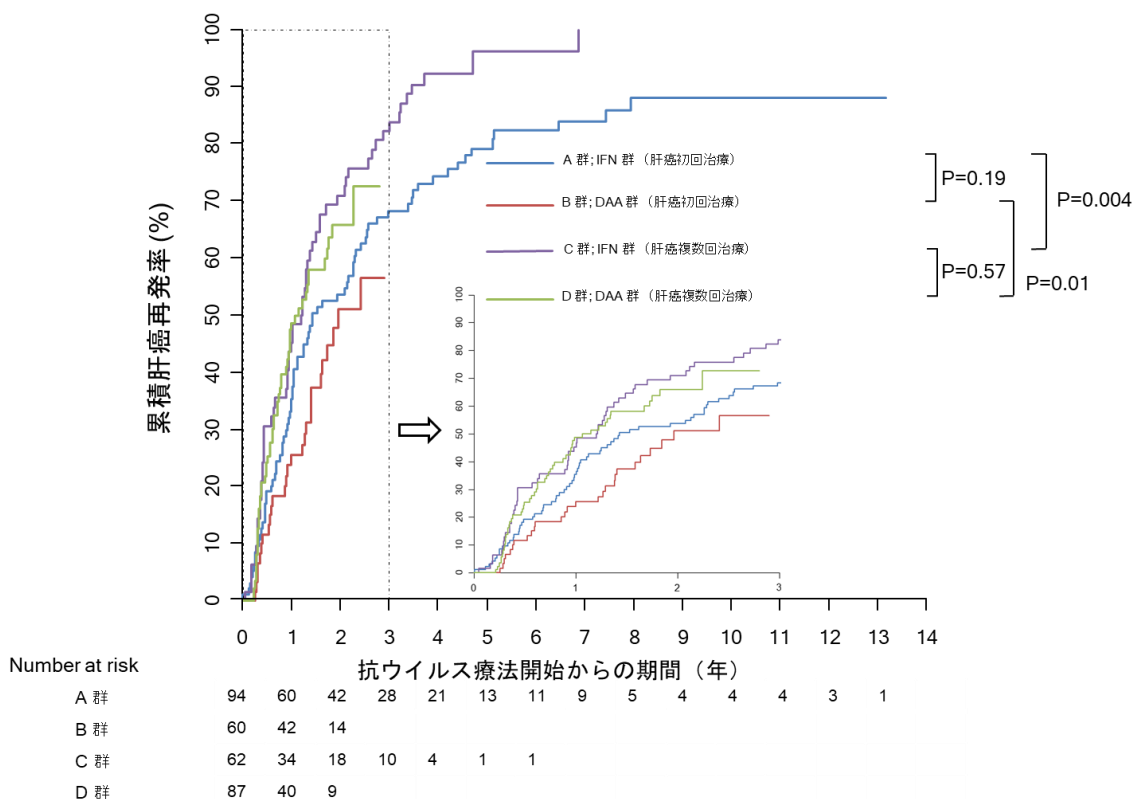


図の説明

累積肝癌再発率は IFN 群の SVR 群で 1 年後 35%、2 年後 53%、DAA 群の SVR 群で 1 年後 37%、2 年後 60%、IFN 群の非 SVR 群で 1 年後 42%、2 年後 65%、DAA 群の非 SVR 群で 1 年後 60%、2 年後該当なしであった。累積肝癌再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用改変

(B) 肝癌治療歴と累積肝癌再発率の関係

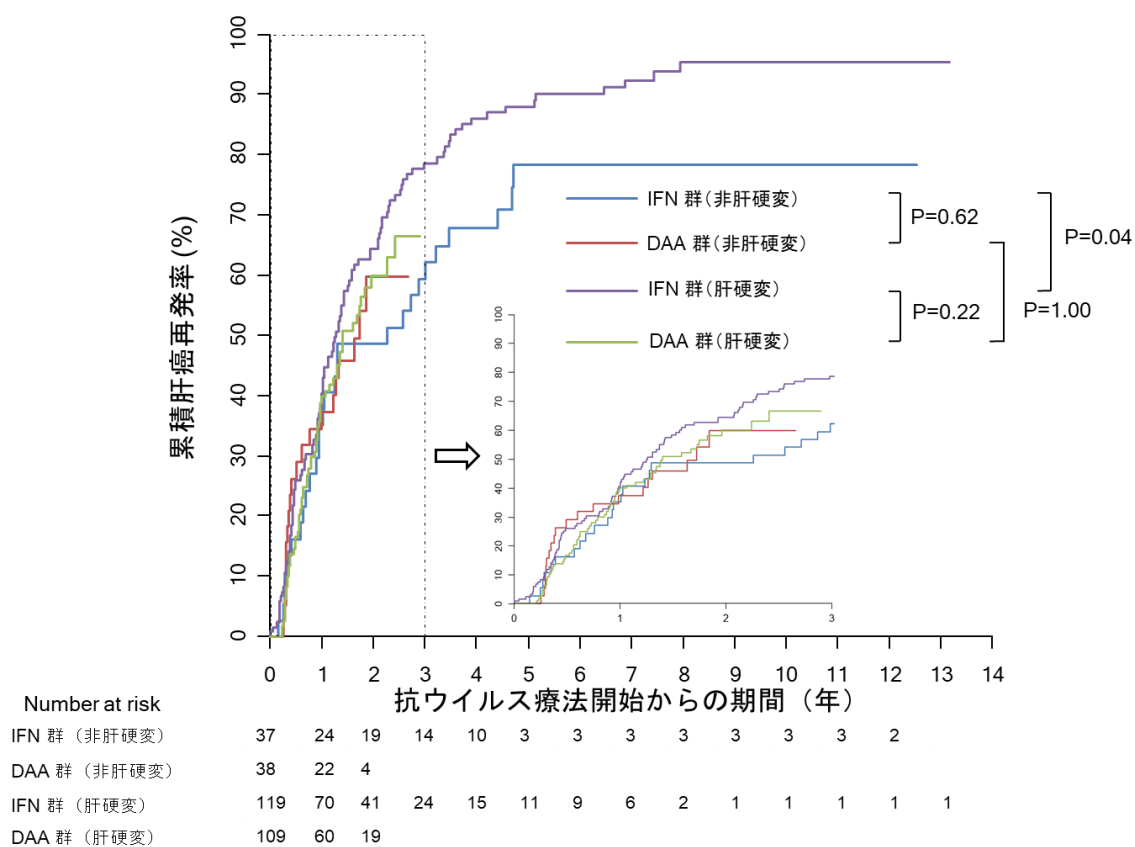


図の説明

患者を以下の4群に分類した：A群はIFN群の肝癌初回治療群、B群はIFN群の肝癌初回治療群、C群はIFN群の肝癌複数回治療群、D群はDAA群の肝癌複数回治療群。累積肝癌再発率はA群で1年後35%、2年後54%、B群で1年後25%、2年後51%、C群でIFN群1年後45%、2年後71%、D群で1年後49%、2年後66%であった。累積肝癌再発率はKaplan-Meier法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

(C) 肝硬変の有無と累積肝癌再発率の関係



図の説明

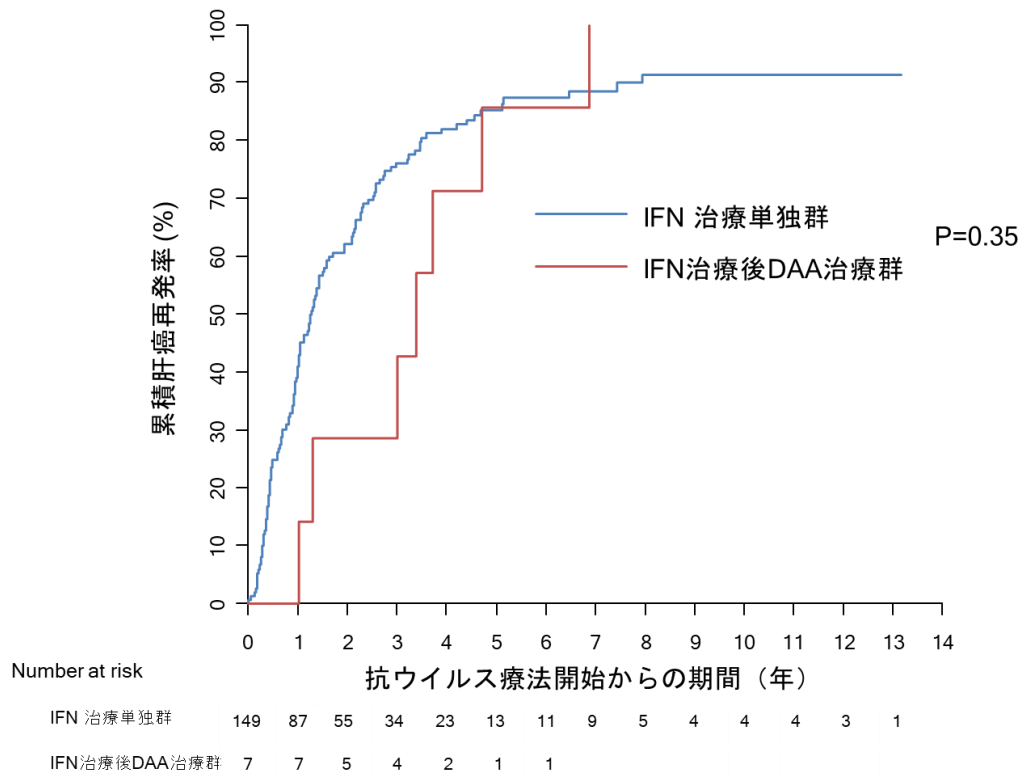
累積肝癌再発率は IFN 群の肝硬変群で 1 年後 41%、2 年後 65%、DAA 群の肝硬変群で 1 年後 40%、2 年後 60%、IFN 群の非肝硬変群で 1 年後 35%、2 年後 49%、DAA 群の非肝硬変群で 1 年後 37%、2 年後 60%であった。累積肝癌再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。

Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

## 第八節 IFN 治療不成功後に DAA 治療を行った患者群に関する解析

IFN 治療不成功後に DAA 治療を行った患者は 7 人であった。図 5 に示すように、IFN 治療単独群と IFN 治療不成功後に DAA 治療を行った患者群の累積肝癌再発率を比較すると、IFN 治療単独群では 1 年後 41%、2 年後 62%、IFN 治療後 DAA 治療群で 1 年後 0%、2 年後 29%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.35$ )。

図 5. IFN 治療単独群と IFN 治療後 DAA 治療群の累積肝癌再発率



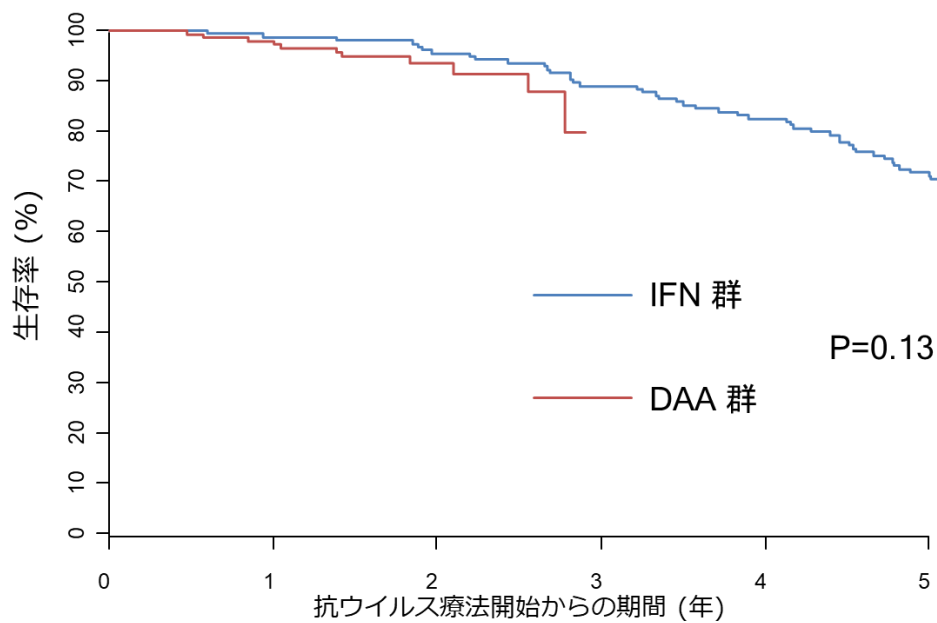
図の説明

累積肝癌再発率は IFN 治療単独群で 1 年後 41%、2 年後 62%、IFN 治療後 DAA 治療群で 1 年後 0%、2 年後 29%であった。累積肝癌再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。

## 第九節 全生存期間と生存率

観察期間中央値 IFN 群 7.2 年、DAA 群 1.8 年で、IFN 群の 98 人、DAA 群の 11 人が死亡した。図 6 に示すように抗ウイルス療法開始後の生存率は IFN 群で 1 年後 98%、2 年後 96%、DAA 群で 1 年後 98%、2 年後 94%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.13$ )。

図 6. 全生存期間と生存率



Number at risk

IFN 群	156	154	148	138	125	107
DAA 群	147	135	44			

図の説明

生存率は IFN 群で 1 年後 98%、2 年後 96%、DAA 群で 1 年後 98%、2 年後 94% であった。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、ログランク検定を用いて群間差を比較した。



## 第十節 肝機能に及ぼす影響

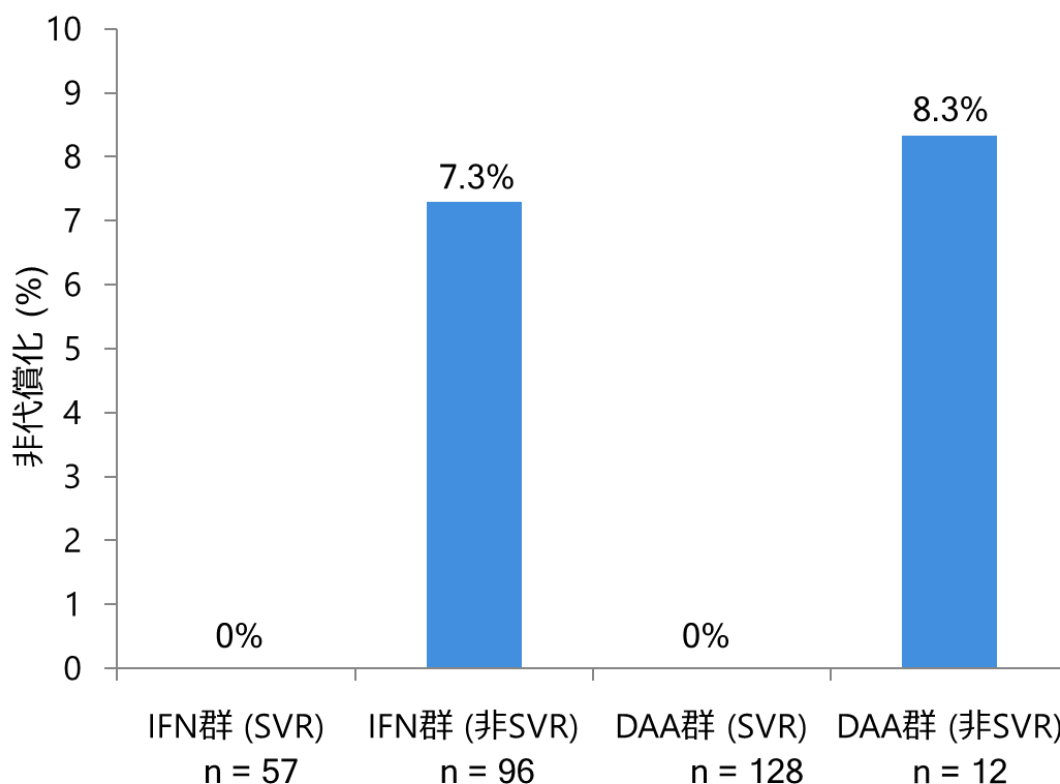
図 7 に示すように、抗ウイルス療法開始時点から 48 週後までに非代償化に至った患者の割合は IFN 群の SVR 群で 0%、非 SVR 群で 7.3%、DAA 群の SVR 群で 0%、非 SVR 群で 8.3%であった。IFN 群、DAA 群いずれにおいても SVR を達成した患者の中で抗ウイルス療法開始時点から 48 週後までに非代償化に至った患者はいなかった。

図 8 に示すように IFN 群、DAA 群ともに投与開始から 4 週後に ALT 値の有意な低下を認めた (IFN 群、DAA 群ともに  $P<0.001$ )。図 9 に示すように DAA 群では投与開始から 24 週後に血清アルブミン値の有意な上昇を認めた

( $P<0.001$ )。IFN 群全体では投与開始から 48 週後までに血清アルブミン値の有意な変化を認めなかった。IFN 群の SVR 群においても血清アルブミン値の有意な変化を認めなかった。図 10 に示すように IFN 群、DAA 群のいずれにおいても投与開始から 48 週後までに総ビリルビン値の有意な変化を認めなかった。

図 11 に示すように IFN 群では投与開始から 24 週後までに血小板数の有意な低下を認めた ( $P<0.001$ )。DAA 群では投与開始から 48 週後までに血小板数の有意な変化を認めなかった。

図 7. 抗ウイルス療法レジメンごとの非代償化率



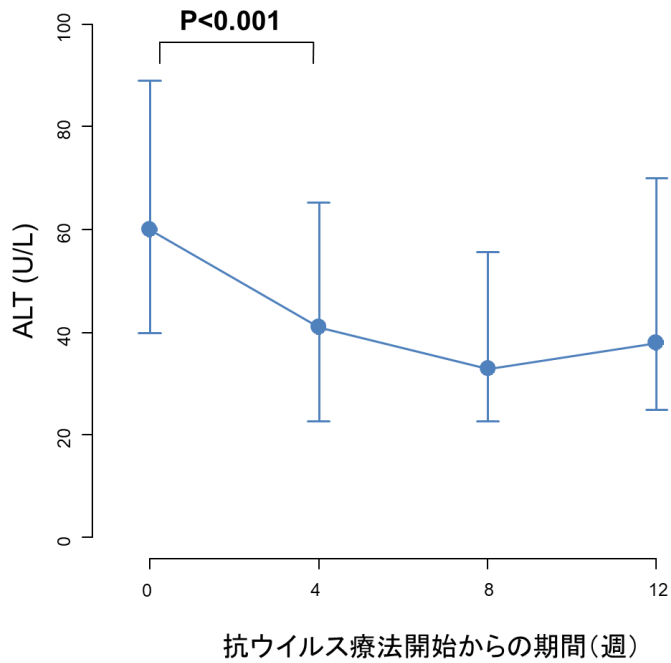
図の説明

非代償性化率は IFN 群の SVR 群で 0% (0/57)、非 SVR 群で 7.3% (7/96)、DAA 群の SVR 群で 0% (0/128)、非 SVR 群で 8.3% (1/12) であった。DAA 群で 7 人、IFN 群で 3 人の患者が打ち切りとなった。非代償性化は食道胃静脈瘤出血、肝性脳症、腹水、黄疸（総ビリルビン値 3mg/dL 以上）、抗ウイルス療法開始時から Child-Pugh スコア 2 点以上の上昇と定義した。打ち切りの理由は、DAA 群では 2 人が観察期間 48 週未満、1 人が転院、1 人が肝膿瘍による敗血症にて 48 週以内に死亡、1 人が腹膜癌を発症、2 人がそれぞれ胆管癌、肝癌による閉塞性黄疸を発症したためであり、IFN 群では 1 人が 48 週以内の肝癌進行のため、2 人が転院のためであった。

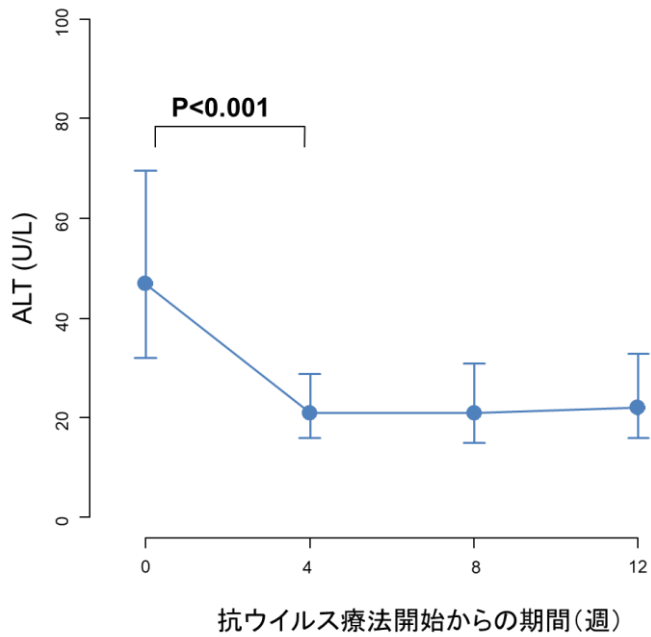
Nishibatake-Kinoshita M, et al. J Hepatol 2019; 70(1): 78-86 [21]より引用、改変

図 8. 肝癌治療後抗ウイルス療法開始後の ALT 値の推移

(A) IFN 群における投与開始後の ALT 値の推移



(B) DAA 群における投与開始後の ALT 値の推移

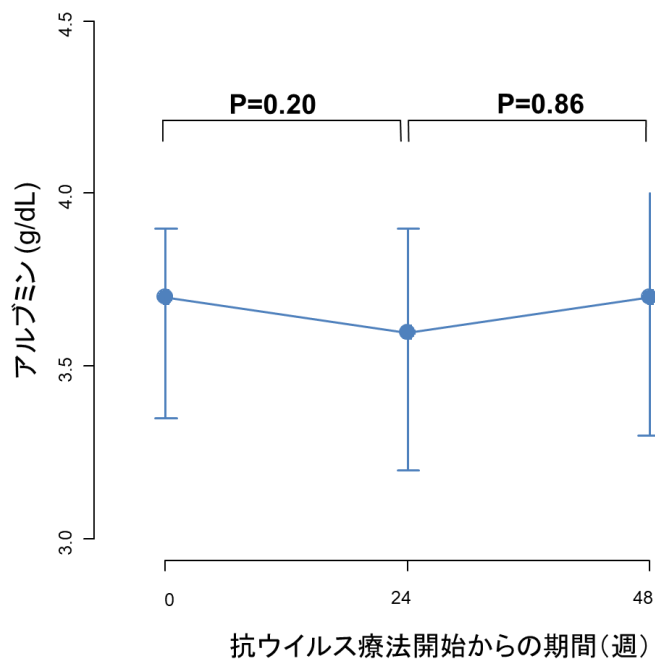


図の説明

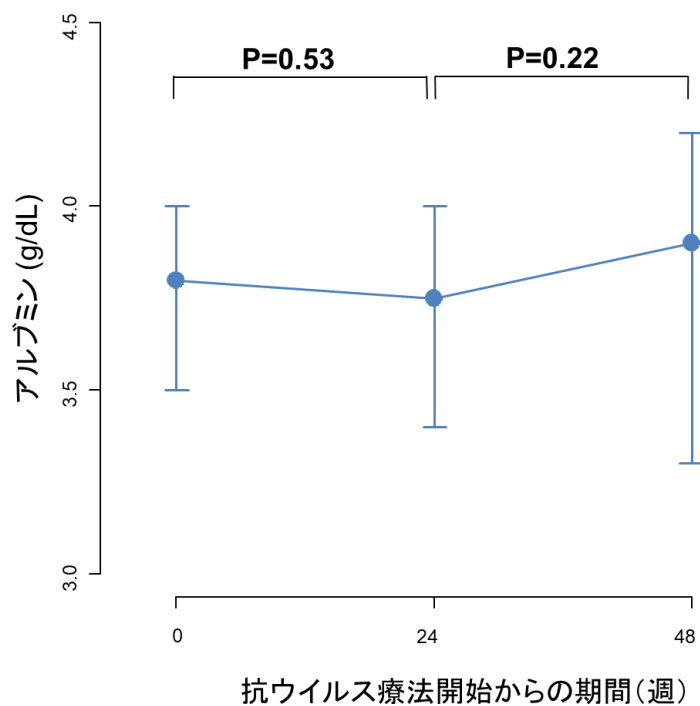
IFN 群、DAA 群ともに投与開始から 4 週後に ALT 値の有意な低下を認めた。

図 9. 肝癌治療後抗ウイルス療法開始後の血清アルブミン値の推移

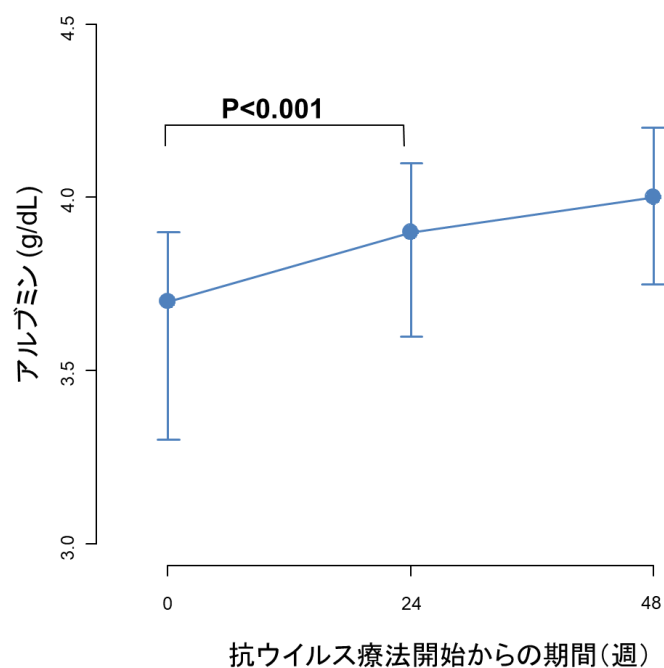
(A) IFN 群における投与開始後の血清アルブミン値の推移



(B) IFN 群の SVR 群における投与開始後の血清アルブミン値の推移



### (C) DAA 群における投与開始後の血清アルブミン値の推移

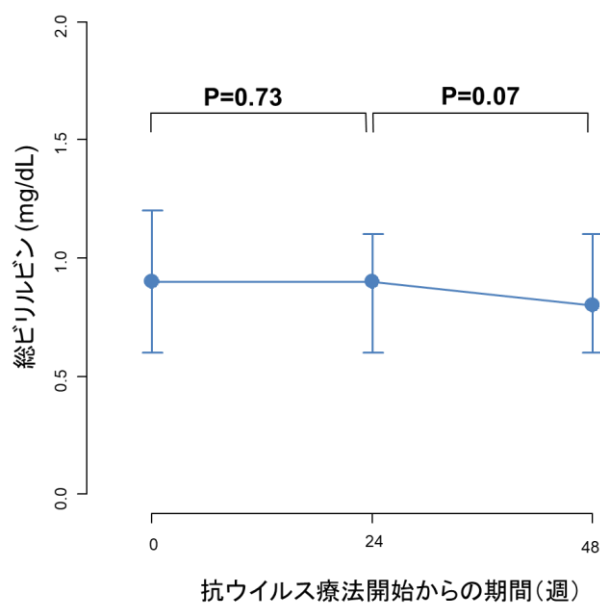


#### 図の説明

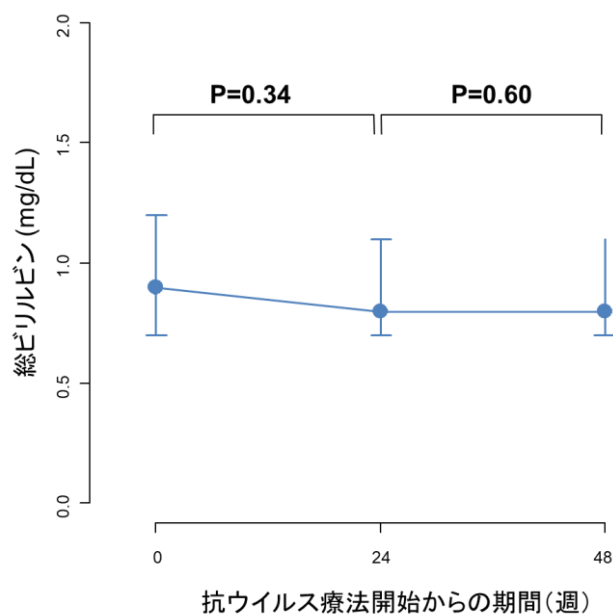
IFN 群、IFN 群の SVR 群において投与開始 48 週後までに血清アルブミン値の有意な変化を認めなかった。DAA 群では投与開始から 24 週後に血清アルブミン値の有意な上昇を認めた。

図 10. 肝癌治療後抗ウイルス療法開始後の総ビリルビン値の推移

(A) IFN 群における投与開始後の総ビリルビン値の推移



(B) DAA 群における投与開始後の総ビリルビン値の推移

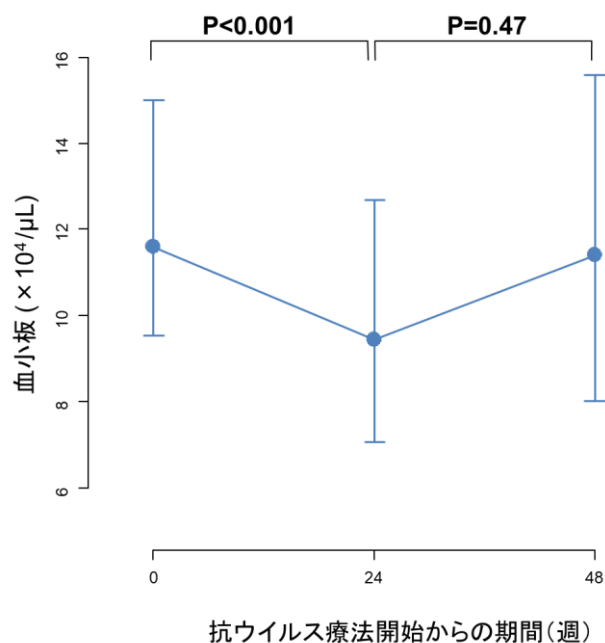


図の説明

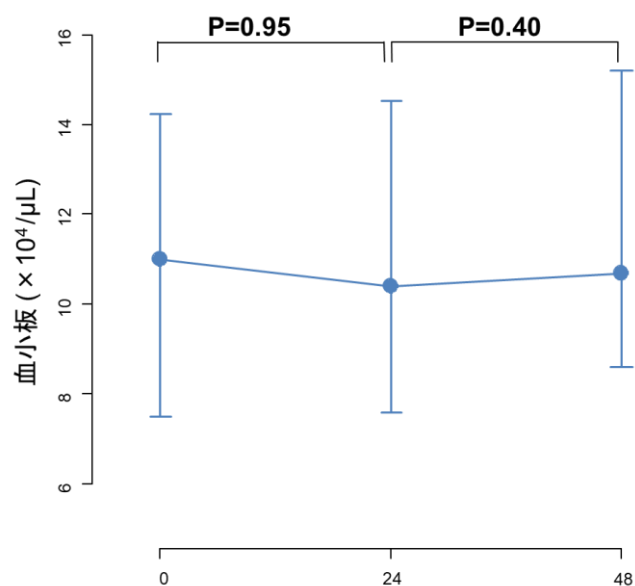
IFN 群、DAA 群のいずれにおいても投与開始から 48 週後までに総ビリルビン値の有意な変化を認めなかった。

図 11. 肝癌治療後抗ウイルス療法開始後の血小板値の推移

(A) IFN 群における投与開始後の血小板数の推移



(B) DAA 群における投与開始後の血小板数の推移



図の説明

IFN 群では投与開始から 24 週後までに血小板数の有意な低下を認めた。DAA 群では投与開始から 48 週後までに血小板数の有意な変化を認めなかった。

## 第四章 考察

我々は以前 C 型肝癌根治治療後 DAA 治療後の肝癌再発率は IFN 治療群、DAA 治療群と比較して高くはないことを示したが、その際の対象患者は初発肝癌に対する根治治療後 2 年以内に抗ウイルス療法を開始した群という非常に限定的な集団であった[17]。そこで今回より実臨床に則した集団を対象とした研究を行うことを目的として、複数回肝癌治療歴を有する患者も含め肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間を限定せず、C 型肝癌治療後抗ウイルス療法後の肝癌再発率、再発形式において DAA 治療と IFN 治療との間に有意差は認められないことを示した。

C 型肝癌根治治療後 DAA 治療後早期の肝癌再発についてはこれまで相反する多数の報告がなされてきた[13-17, 22-29]。2016 年 Reig らは、観察期間中央値 5.7 ヶ月で C 型肝癌治療後 DAA 治療後の患者 58 人中 16 人 (27.6%) に肝癌再発を認め、そのうち 1 人は肝内多発再発、3 人は浸潤性肝癌や肝外転移を伴う進行再発であったと報告した[16]。また Conti らも、観察期間中央値 6 ヶ月で C 型肝癌治療後 DAA 治療後の患者 59 人中 17 人 (28.8%) と高確率で肝癌再発を認めたと報告した[15]。これらはいずれも対照群を設定しておらず比較研究ではなかった。これに対し Cabibbo らは、観察期間中央値 8.7 ヶ月で肝癌治療後 DAA 治療後の患者 143 人中 29 人 (20.3%) に肝癌再発を認めたが、この数値は従来報告



されてきた HCV 無治療群の肝癌再発率と比べて高いものではないと報告した [14]。また肝癌治療後 DAA 治療群と HCV 無治療群あるいは IFN 治療群を比較して、DAA 治療後の肝癌再発率は高くはないという複数の比較研究の結果が報告された。ANRS の報告では、DAA 治療群（観察期間中央値 21.6 ヶ月）で肝癌再発率 12.7% (24/189 人) に対し、無治療群（観察期間中央値 26.1 ヶ月）で 20.5% (16/78 人) であった [13]。Ikeda らの報告では、DAA 治療群（観察期間中央値 20.7 ヶ月）で肝癌再発率 38.9% に対し、無治療群（観察期間中央値 20.7 ヶ月）で 46.5% であった [24]。Nagata らの報告では、DAA 治療後 SVR 群（観察期間中央値 28 ヶ月）で肝癌再発率 22.9%、DAA 治療後非 SVR 群（観察期間中央値 28 ヶ月）で 40% に対し、IFN 治療後 SVR 群（観察期間中央値 74 ヶ月）で 47.1%、IFN 治療後非 SVR 群（観察期間中央値 74 ヶ月）で 77.1% であった [26]。Petta らの報告では、DAA 治療後 SVR 群（観察期間中央値 18 ヶ月）で肝癌再発率 27.6% (16/58 人) に対し、IFN 治療後 SVR 群（観察期間中央値 34 ヶ月）で 38.6% (22/57 人) であった [27]。

このように相反する研究結果が生じた一因として、肝癌の進行度、治療方法、肝癌最終治療から DAA 治療開始までの期間がそれぞれ異なること、DAA 治療群と対照群との直接比較をなされていないことが挙げられる。また DAA 群と対照群の肝癌再発率を比較する際には、腫瘍数、腫瘍径、腫瘍マーカー値等肝癌再

発に関連すると考えられる腫瘍因子によって補正することが必要と考えられる [6] [30]。

本研究ではこれらの腫瘍因子により補正した肝癌早期再発リスクを検討したが、DAA 群と IFN 群の間に有意差を認めず、抗ウイルス療法開始時 AFP-L3 高値、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことが抗ウイルス療法後早期の肝癌再発の独立リスク因子であるという結果が得られた。これらの結果は臨床的にも妥当と考えられる。その根拠としては第一に AFP のレンズマメレクチン親和性をもつ分画比である AFP-L3 は肝癌に特異性が高く [31, 32]、肝癌治療後に AFP-L3 高値を認める場合、画像検査により検出できない残存腫瘍の存在が強く示唆される。第二に肝癌再発は肝癌根治治療後のさらなる再発のリスク因子であることが報告されており [33]、すなわち肝癌複数回治療歴を有することは肝癌再発のリスク因子になると考えられる。本研究における DAA 群の肝癌再発率は 54.4% (80/147 人) と前述した他の報告では 20-40%程度であるのに対し比較的高いようにみえるが、これは本研究の対象患者の大部分が抗ウイルス療法開始前に複数回の肝癌治療を施行されているためと考えられる。第三に肝癌早期再発は腫瘍細胞が肝内に潜在的に存在していることと関連があると考えられる。肝癌治療後の再発率は治療後 1 年をピークとして上昇し (早期再発)、治療後 2 年までいったん低下傾向を示し、その後 4 年をピ

ークとして再度上昇する（後期再発）という二峰性のカーブを示すことが報告されており、再発のメカニズムはそれぞれ治療後 2 年以内の早期再発は肝内転移、2 年以降の後期再発は *de novo* 肝癌が大部分を占めると考えられている[6, 34]。肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が 2 年未満である患者は抗ウイルス療法開始時点すなわち観察開始起点でまだ早期再発のリスクを有しており、2 年以上である患者は観察開始起点ですでに早期再発のリスクはない状態と考えられる。その結果肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が 2 年未満の患者の方が 2 年以上の患者と比較して観察期間中に肝癌再発を認めるリスクが高くなると考察される。

本研究における SVR 率は DAA 治療で 91%、IFN 治療で 37%と大きく異なっていた。表 2-4 に示したように多変量解析の結果 SVR 達成の有無と肝癌早期再発との間に相関はなかった。また図 4A に示したように IFN 群の SVR 群と非 SVR 群を比較すると非 SVR 群の肝癌早期再発率が高い傾向はあるものの有意ではなく、DAA 群では非 SVR 群が 12 人と非常に少ないこともあり SVR 群と非 SVR 群を比較すると肝癌早期再発率に有意差は認めなかった。そしてそれぞれの SVR 群同士を比較したサブグループ解析でも肝癌早期再発率について DAA 群と IFN 群との間に有意差は認めなかった。これらの結果から肝癌早期再発と抗ウイルス療法のレジメンやそのウイルス学的効果との間に有意な相関はない

と考えられる。また図 4B に示したように、肝癌複数回治療歴を有する患者群におけるサブグループ解析でも肝癌早期再発率について DAA 群と IFN 群との間に有意差は認めなかった。前述した仮説が正しく DAA による急激な炎症の鎮静化により抗腫瘍免疫が破綻し腫瘍細胞の出現が促進されるならば[16]、肝癌複数回治療群では画像上検出されない腫瘍細胞が潜在的に存在しているリスクがより高いため DAA 治療により肝癌再発が惹起されやすく、その結果 DAA 群における肝癌再発のリスクはより高くなると想定される[33]。しかし肝癌複数回治療歴を有する患者群における解析で DAA 群と IFN 群との間に有意差を認めなかった。すなわち前述の仮説を支持する結果は得られなかったと言える。

本研究の限界としては、第一に HCV 無治療の対照群が存在しないことが挙げられる。そのため抗ウイルス療法自体がそのレジメンに関わらず肝癌再発のリスクを減少させるとは言えない。しかし最近報告されたメタ解析では、C 型肝炎関連肝癌の HCV 無治療群における肝癌初回治療後の肝癌再発率は 1 年後で 20% (95%信頼区間：12.7-27.4%)、2 年後で 47% (95%信頼区間：39.5-54.4%) であった[35]。本研究では肝癌初回治療群において肝癌治療から抗ウイルス療法開始までの期間中央値は IFN 群で 0.6 年、DAA 群で 0.8 年であり、抗ウイルス療法開始時を起点とした累積肝癌再発率は IFN 群において 0.4 年後で 14%、1.4 年後で 48%、DAA 群において 0.2 年後で 0%、1.2 年後で 26%であり、いずれも前述

した HCV 無治療群の肝癌再発率と比較して高くはなかった。肝癌複数回治療群に関しては適切な抗ウイルス療法未施行の対照群を設定することが困難であった。第二に DAA 群の観察期間が相対的に短いことが挙げられる。DAA 群の観察期間中央値は 1.8 年と、IFN 群の観察期間中央値 7.2 年と比較して短く、十分とは言えない。後期の肝癌再発や予後への影響を検証するためにはさらなる長期間のフォローアップ研究が必要である。しかし本研究では抗ウイルス療法により SVR を達成した患者の中で抗ウイルス療法開始後 48 週以内に非代償性化に至った患者はいないという結果が得られた。また DAA 群、IFN 群いずれにおいても投与開始後早期に肝炎鎮静化による ALT 値の低下を認め、さらに DAA 群では投与開始後 24 週で血清アルブミン値の上昇を認めた。DAA 治療と IFN 治療では投与期間が異なり、DAA では多くのレジメンで投与期間が 12 週間であるのに対し IFN では 24 週間以上であるため、抗ウイルス療法開始後 48 週時点では IFN 投与中の症例も多くある。このため、IFN 群において血清アルブミン値の有意な上昇が認められなかったことの一因として IFN の副作用に伴う食欲不振や IFN 自体により惹起される炎症の影響が、また血小板数の減少を認めたことの一因として IFN の副作用による血球減少が考えられる。両者が肝機能に及ぼす影響を評価するためにはさらなる長期間の観察が必要であるが、一方で DAA 治療後には投与開始後 24 週という比較的短期間で血清アルブミン値の

上昇が認められており、このことは肝癌根治治療後の HCV 駆除により肝機能が温存され予後改善に寄与する可能性を示唆すると考えられる[36]。第三に IFN 群と DAA 群の患者背景が異なることが挙げられる。この一因には C 型肝炎や肝癌に対する検査、治療の経時的変化がある。IFN 治療が行われていた時代から DAA 治療が行われるようになった現代に至るまで、抗 HCV 治療だけでなく肝癌に対する検査、治療等も大きく進歩した。例えば DAA 群では IFN 群と比較して有意に肝癌最終治療時の腫瘍径が小さいが、これは画像診断による検出能の向上により腫瘍が早期に小さい段階で検出されるようになったためと考えられる。このような患者背景の違いはあるが、本研究では患者背景をマッチさせたマッチング解析でも肝癌早期再発率について IFN 群と DAA 群との間に有意差を認めないことが示された。マッチング解析では AFP-L3 値のみ DAA 群で有意に高値であったが、多変量解析の結果 AFP-L3 高値は肝癌再発のリスク因子となるので、この点では DAA 群の方が肝癌再発のリスクが高いと考えられる。それにもかかわらず二群間に有意差を認めておらず、これは DAA が肝癌再発を促進することはないという結論を支持するものであると言える。第四に IFN 治療不成功後に DAA 治療を施行された患者を IFN 群に含めたことでバイアスが生じた可能性があることが挙げられる。しかし前述したようにこのような患者は 7 人 (IFN 群の 4%) と少数であり、図 5 に示したようにこの 7 人と IFN 単独治療群 149 人

を比較して累積肝癌再発率に有意差を認めないことを確認した。

## 第五章 結論と今後の展望

C型肝癌根治治療後にDAA治療を施行された患者とIFN治療を施行された患者の間で、早期の肝癌再発率、再発形式については有意差を認めなかった。抗ウイルス療法開始後の肝癌早期再発の独立リスク因子は抗ウイルス療法開始時AFP-L3高値、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことであった。短期的には抗ウイルス療法レジメンやそのウイルス学的効果よりも抗ウイルス療法開始時点での肝癌治療歴や腫瘍マーカーが肝癌再発に影響を及ぼすと考えられる。また一方でHCVを駆除することにより肝機能が温存され予後改善に寄与する可能性がある。今後は肝癌治療後にDAA治療を施行された患者のさらなるフォローアップを継続し、肝癌の後期再発や長期的予後の検討が望まれる。



本学位論文は、下記に掲載された論文の内容を含みます。

M. Nishibatake Kinoshita, T. Minami, R. Tateishi, T. Wake, R. Nakagomi, N. Fujiwara,

M. Sato, K. Uchino, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, S. Shiina, and K. Koike,

“Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC:

Comparison with interferon-based therapy,” *J Hepatol*, vol. 70, no. 1, pp. 78-86, Jan,

2019.

## 謝辞

本研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました東京大学消化器内科 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた東京大学消化器内科 建石良介先生、南達也先生、及び東京大学消化器内科肝臓グループの先生方に深く感謝いたします。

## 参考文献

- [1] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, "Global cancer statistics, 2012," *CA Cancer J Clin*, vol. 65, no. 2, pp. 87-108, Mar, 2015.
- [2] R. G. Simonetti, C. Camma, F. Fiorello, M. Cottone, M. Rapicetta, L. Marino, G. Fiorentino, A. Craxi, A. Ciccaglione, R. Giuseppetti, T. Stroffolini, and L. Pagliaro, "Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study," *Ann Intern Med*, vol. 116, no. 2, pp. 97-102, Jan 15, 1992.
- [3] H. B. El-Serag, "Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma," *Gastroenterology*, vol. 142, no. 6, pp. 1264-1273.e1, May, 2012.
- [4] Y. Shiratori, F. Imazeki, M. Moriyama, M. Yano, Y. Arakawa, O. Yokosuka, T. Kuroki, S. Nishiguchi, M. Sata, G. Yamada, S. Fujiyama, H. Yoshida, and M. Omata, "Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy," *Ann Intern Med*, vol. 132, no. 7, pp. 517-24, Apr 4, 2000.
- [5] H. Yoshida, Y. Shiratori, M. Moriyama, Y. Arakawa, T. Ide, M. Sata, O. Inoue, M. Yano, M. Tanaka, S. Fujiyama, S. Nishiguchi, T. Kuroki, F. Imazeki, O.

- Yokosuka, S. Kinoyama, G. Yamada, and M. Omata, "Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy," *Ann Intern Med*, vol. 131, no. 3, pp. 174-81, Aug 3, 1999.
- [6] V. Mazzaferro, R. Romito, M. Schiavo, L. Mariani, T. Camerini, S. Bhoori, L. Capussotti, F. Calise, R. Pellicci, G. Belli, A. Tagger, M. Colombo, F. Bonino, P. Majno, and J. M. Llovet, "Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis," *Hepatology*, vol. 44, no. 6, pp. 1543-54, Dec, 2006.
- [7] Y. C. Shen, C. Hsu, L. T. Chen, C. C. Cheng, F. C. Hu, and A. L. Cheng, "Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach," *J Hepatol*, vol. 52, no. 6, pp. 889-94, Jun, 2010.
- [8] Y. Shiratori, S. Shiina, T. Teratani, M. Imamura, S. Obi, S. Sato, Y. Koike, H. Yoshida, and M. Omata, "Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus," *Ann Intern Med*, vol. 138, no. 4, pp. 299-306, Feb 18, 2003.

- [9] T. Minami, R. Tateishi, S. Shiina, R. Nakagomi, M. Kondo, N. Fujiwara, S. Mikami, M. Sato, K. Uchino, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, Y. Kondo, H. Yoshida, and K. Koike, "Comparison of improved prognosis between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma," *Hepatol Res*, vol. 45, no. 10, pp. E99-e107, Oct, 2015.
- [10] K. Chayama, F. Suzuki, Y. Karino, Y. Kawakami, K. Sato, T. Atarashi, A. Naganuma, T. Watanabe, Y. Eguchi, H. Yoshiji, M. Seike, Y. Takei, K. Kato, K. Alves, M. Burroughs, R. Redman, D. L. Pugatch, T. J. Pilot-Matias, P. Krishnan, R. K. Oberoi, W. Xie, and H. Kumada, "Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis," *J Gastroenterol*, vol. 53, no. 4, pp. 557-565, Apr, 2018.
- [11] H. Kumada, Y. Suzuki, Y. Karino, K. Chayama, N. Kawada, T. Okanoue, Y. Itoh, S. Mochida, H. Toyoda, H. Yoshiji, S. Takaki, N. Yatsuzuka, E. Yodoya, T. Iwasa, G. Fujimoto, M. N. Robertson, S. Black, L. Caro, and J. Wahl, "The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study," *J Gastroenterol*, vol. 52, no. 4, pp. 520-533, Apr, 2017.

- [12] M. Mizokami, O. Yokosuka, T. Takehara, N. Sakamoto, M. Korenaga, H. Mochizuki, K. Nakane, H. Enomoto, F. Ikeda, M. Yanase, H. Toyoda, T. Genda, T. Umemura, H. Yatsushashi, T. Ide, N. Toda, K. Nirei, Y. Ueno, Y. Nishigaki, J. Betular, B. Gao, A. Ishizaki, M. Omote, H. Mo, K. Garrison, P. S. Pang, S. J. Knox, W. T. Symonds, J. G. McHutchison, N. Izumi, and M. Omata, “Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial,” *Lancet Infect Dis*, vol. 15, no. 6, pp. 645-53, Jun, 2015.
- [13] “Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts,” *J Hepatol*, vol. 65, no. 4, pp. 734-740, Oct, 2016.
- [14] G. Cabibbo, S. Petta, V. Calvaruso, I. Cacciola, M. R. Cannavo, S. Madonia, M. Distefano, L. Larocca, T. Prestileo, F. Tine, G. Bertino, L. Giannitrapani, F. Benanti, A. Licata, I. Scalisi, G. Mazzola, F. Cartabellotta, N. Alessi, M. Barbara, M. Russello, G. Scifo, G. Squadrito, G. Raimondo, A. Craxi, V. Di Marco, and C. Camma, “Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A

- prospective multicentre study,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 46, no. 7, pp. 688-695, Oct, 2017.
- [15] F. Conti, F. Buonfiglioli, A. Scuteri, C. Crespi, L. Bolondi, P. Caraceni, F. G. Foschi, M. Lenzi, G. Mazzella, G. Verucchi, P. Andreone, and S. Brillanti, “Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals,” *J Hepatol*, vol. 65, no. 4, pp. 727-33, Oct, 2016.
- [16] M. Reig, Z. Marino, C. Perello, M. Inarrairaegui, A. Ribeiro, S. Lens, A. Diaz, R. Vilana, A. Darnell, M. Varela, B. Sangro, J. L. Calleja, X. Forns, and J. Bruix, “Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy,” *J Hepatol*, vol. 65, no. 4, pp. 719-26, Oct, 2016.
- [17] T. Minami, R. Tateishi, R. Nakagomi, N. Fujiwara, M. Sato, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, Y. Kondo, S. Shiina, and K. Koike, “The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma,” *J Hepatol*, vol. 65, no. 6, pp. 1272-1273, Dec, 2016.
- [18] R. Lencioni, and J. M. Llovet, “Modified RECIST (mRECIST) assessment for

- hepatocellular carcinoma,” *Semin Liver Dis*, vol. 30, no. 1, pp. 52-60, Feb, 2010.
- [19] G. Torzilli, M. Minagawa, T. Takayama, K. Inoue, A. M. Hui, K. Kubota, K. Ohtomo, and M. Makuuchi, “Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy,” *Hepatology*, vol. 30, no. 4, pp. 889-93, Oct, 1999.
- [20] J. Bruix, and M. Sherman, “Management of hepatocellular carcinoma: an update,” *Hepatology*, vol. 53, no. 3, pp. 1020-2, Mar, 2011.
- [21] M. Nishibatake Kinoshita, T. Minami, R. Tateishi, T. Wake, R. Nakagomi, N. Fujiwara, M. Sato, K. Uchino, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, S. Shiina, and K. Koike, “Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: Comparison with interferon-based therapy,” *J Hepatol*, vol. 70, no. 1, pp. 78-86, Jan, 2019.
- [22] H. A. Torres, J. N. Vauthey, M. P. Economides, P. Mahale, and A. Kaseb, “Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment,” *J Hepatol*, vol. 65, no. 4, pp. 862-864, Oct, 2016.
- [23] Q. L. Zeng, Z. Q. Li, H. X. Liang, G. H. Xu, C. X. Li, D. W. Zhang, W. Li, C. Y. Sun, F. S. Wang, and Z. J. Yu, “Unexpected high incidence of hepatocellular



- carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: Too alarming?," *J Hepatol*, vol. 65, no. 5, pp. 1068-1069, Nov, 2016.
- [24] K. Ikeda, Y. Kawamura, M. Kobayashi, Y. Kominami, S. Fujiyama, H. Sezaki, T. Hosaka, N. Akuta, S. Saitoh, F. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Arase, and H. Kumada, "Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma," *Dig Dis Sci*, vol. 62, no. 10, pp. 2932-2942, Oct, 2017.
- [25] P. Kolly, O. Waidmann, J. Vermehren, C. Moreno, I. Vogeli, T. Berg, D. Semela, S. Zeuzem, and J. F. Dufour, "Hepatocellular carcinoma recurrence after direct antiviral agent treatment: A European multicentre study," *J Hepatol*, vol. 67, no. 4, pp. 876-878, Oct, 2017.
- [26] H. Nagata, M. Nakagawa, Y. Asahina, A. Sato, Y. Asano, T. Tsunoda, M. Miyoshi, S. Kaneko, S. Otani, F. Kawai-Kitahata, M. Murakawa, S. Nitta, Y. Itsui, S. Azuma, S. Kakinuma, T. Nouchi, H. Sakai, M. Tomita, and M. Watanabe, "Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C," *J Hepatol*, vol. 67, no. 5, pp. 933-939, Nov, 2017.
- [27] S. Petta, G. Cabibbo, M. Barbara, S. Attardo, L. Bucci, F. Farinati, E. G.

- Giannini, F. Tovoli, F. Ciccarese, G. L. Rapaccini, M. Di Marco, E. Caturelli, M. Zoli, F. Borzio, R. Sacco, R. Virdone, F. Marra, M. Felder, F. Morisco, L. Benvegna, A. Gasbarrini, G. Svegliati-Baroni, F. G. Foschi, A. Olivani, A. Masotto, G. Nardone, A. Colecchia, M. Persico, V. Boccaccio, A. Craxi, S. Bruno, F. Trevisani, and C. Camma, "Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 45, no. 1, pp. 160-168, Jan, 2017.
- [28] V. Virlogeux, P. Pradat, K. Hartig-Lavie, F. Bailly, M. Maynard, G. Ouziel, D. Poinot, F. Lebosse, M. Ecochard, S. Radenne, S. Benmakhlouf, J. Koffi, P. Lack, C. Scholtes, A. C. Uhres, C. Ducerf, J. Y. Mabrut, A. Rode, M. Levrero, C. Combet, P. Merle, and F. Zoulim, "Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C," *Liver Int*, vol. 37, no. 8, pp. 1122-1127, Aug, 2017.
- [29] C. Zavaglia, S. Okolicsanyi, L. Cesarini, C. Mazzarelli, V. Pontecorvi, A. Ciaccio, M. Strazzabosco, and L. S. Belli, "Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured?," *J Hepatol*, vol. 66, no. 1, pp. 236-237, Jan, 2017.

- [30] R. Tateishi, S. Shiina, H. Yoshida, T. Teratani, S. Obi, N. Yamashiki, H. Yoshida, M. Akamatsu, T. Kawabe, and M. Omata, "Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers," *Hepatology*, vol. 44, no. 6, pp. 1518-27, Dec, 2006.
- [31] Y. Sato, K. Nakata, Y. Kato, M. Shima, N. Ishii, T. Koji, K. Taketa, Y. Endo, and S. Nagataki, "Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein," *N Engl J Med*, vol. 328, no. 25, pp. 1802-6, Jun 24, 1993.
- [32] K. Taketa, Y. Endo, C. Sekiya, K. Tanikawa, T. Koji, H. Taga, S. Satomura, S. Matsuura, T. Kawai, and H. Hirai, "A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma," *Cancer Res*, vol. 53, no. 22, pp. 5419-23, Nov 15, 1993.
- [33] N. Yamashiki, H. Yoshida, R. Tateishi, S. Shiina, T. Teratani, H. Yoshida, Y. Kondo, T. Oki, T. Kawabe, and M. Omata, "Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 22, no. 12, pp. 2155-60, Dec, 2007.
- [34] H. Imamura, Y. Matsuyama, E. Tanaka, T. Ohkubo, K. Hasegawa, S. Miyagawa, Y. Sugawara, M. Minagawa, T. Takayama, S. Kawasaki, and M. Makuuchi,

“Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy,” *J Hepatol*, vol. 38, no. 2, pp. 200-7, Feb, 2003.

- [35] G. Cabibbo, S. Petta, M. Barbara, G. Missale, R. Virdone, E. Caturelli, F. Piscaglia, F. Morisco, A. Colecchia, F. Farinati, E. Giannini, F. Trevisani, A. Craxi, M. Colombo, and C. Camma, “A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma,” *Liver Int*, vol. 37, no. 8, pp. 1157-1166, Aug, 2017.
- [36] G. Cabibbo, S. Petta, M. Barbara, S. Attardo, L. Bucci, F. Farinati, E. G. Giannini, G. Negrini, F. Ciccarese, G. L. Rapaccini, M. Di Marco, E. Caturelli, M. Zoli, F. Borzio, R. Sacco, R. Virdone, F. Marra, A. Mega, F. Morisco, L. Benvegna, A. Gasbarrini, G. Svegliati-Baroni, F. G. Foschi, A. Olivani, A. Masotto, G. Nardone, A. Colecchia, M. Persico, A. Craxi, F. Trevisani, and C. Camma, “Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma,” *J Hepatol*, vol. 67, no. 1, pp. 65-71, Jul, 2017.