

食の時代を迎え、NASH はわが国において今後さらに増加することが予想され、侵襲的な手法である肝生検にかわりうるNASHの診断、治療に有効な非侵襲的な方法を開発する。

## B. 研究方法

- (1) 横浜市立大学附属病院消化器内科でNASHを疑い肝生検を施行した症例を収集した。
- (2) 肝生検の病理所見を解析し、Matteoniによる分類(1999年)をもとにNASH, 単純性脂肪肝を分類した。
- (3) NASHと診断された症例はBruntの分類(2001年)をもとに活動性(脂肪化, 肝細胞の風船様腫大, 小葉内炎症, 門脈領域炎症)をGrade1-3, 病期を線維化でStage1-4に分類した。
- (4) NASH診断, および線維化の進展度を予測するに当たり①4型コラーゲン7s測定の有用性の検討, ②高感度CRPの有用性の検討③アディポネクチン値の有用性の検討を行った。

### (倫理面への配慮)

個人情報とは連結不可能匿名性とし、また肝生検の施行については説明文を明記し、十分なインフォームド・コンセントを行った上、文章による同意を得た。

## C. 研究結果

- (1) 横浜市立大学消化器内科で肝生検を施行し、検討を行った症例は3施設で肝生検を施行した症例数は105症例であった。
- (2) 高感度CRPは2型糖尿病患者において内臓脂肪, 脂肪肝の程度と相関すること

を発見しEndocrin Journalに投稿し採用された。また高感度CRPとの検討ではロジスティック回帰分析において年齢, 性別, 糖尿病の有無, BMI, 内臓脂肪, 皮下脂肪, HOMA, HDL コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロールを調節してもNASHを規定する独立した因子として認められた。また高感度CRPは同様に肝線維化の進展症例を示唆する因子としても独立した因子として認められた。肝細胞内に発現するmRNA量もNASH患者群で有意に単純性脂肪肝群と比較して有意に高値であった。本検討は英語論文投稿中である。

- (3) NASHの肝線維化の線維化進展度を評価する目的で肝線維化マーカーである4型コラーゲン7s, ヒアルロン酸の検討を行った。従来の報告では肝線維化マーカーは肝硬変に進展したことの評価に有用であることが報告されており、本検討では前肝硬変段階であるStage3での有用性を評価した。4型コラーゲンもヒアルロン酸もStage3の症例で有意に高値であり( $p = 0.0028$ ,  $p = 0.0006$  respectively), またStage3を診断するためのROCカーブではROC下の面積は4型コラーゲン7sにて0.767, ヒアルロン酸で0.754と診断に有意なことが示された。しかし年齢, 性別, 血小板数, PT活性, AST/ALT比, BMI, 2型糖尿病の有無など線維化に関わるパラメーターを用い、Stage3を規定する因子のロジスティック回帰分析を施行すると、4型コラーゲン7sは独立した規定因子として認められたが( $p = 0.0127$ ), ヒアルロン酸は $p = 0.2804$ とそれらのパラメーターに依存した因子であることが示唆された。臨床重要な前肝硬変段階(Stage3)を見つける非侵襲的な方法として4型コラーゲン7s測定は有用であることが示唆された。本研究はJournal of Gastroenterology

に投稿し採択され現在出版準備中である。

- (4) NASH の進展に関与するアディポネクチンの関与を2型糖尿病患者に限定し検討を行った。本検討により日本人の2型糖尿病患者において低アディポネクチンは肝臓内の脂肪化の量と相関し、また肝臓の線維化とも関与していることが示唆された。

本研究は *Alcolism: Clinical and Experimental Reserch* に投稿し採択された。

#### D. 考察

NASH 診断, 進行度の判定には肝生検が必須とされているが, 肝生検に変わる非侵襲的な方法の確立をめざし検討を行った。高感度CRP, 4型コラーゲン 7s, アディポネクチンが肝生検に変わる非侵襲的な方法として有用である可能性が示唆された。

#### E. 結論

今後健康診断, 外来診察等で高感度 CRP, 4 型コラーゲン 7s, 血清アディポネクチン値を測定することによって肝生検での評価を事前予想できる可能性が示唆された。脂肪肝患者の肝生検適応を検討する際, または治療による改善効果を検討する際に有効な情報となることが考えられた。

#### F. 健康危険情報

肝生検に際しては十分なインフォームド・コンセントをとり文章による同意を得た。肝生検による重篤な合併症は認めなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Masato Yoneda, Hironori Mawatari, Koji Fujita, et al. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the

severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) before the cirrhotic stage. *J Gastroenterology*. In Press.

2. Masato Yoneda, Satoru Saito, Tamon Ikeda, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in non-obese and non-diabetic patients. *J Viral Hepatitis*. In press.
3. Masato Yoneda, Tomoyuki Iwasaki, Koji Fujita, et al. Hypoadiponectinemia plays a crucial role in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus independently of visceral adipose tissue. *Alcolism Clin Exp Res*. 31; 15s- 21s, 2007
4. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Relationship between the serum concentrations of C-reactive protein and parameters of adiposity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 53(3):345-56, 2006.
5. 米田正人, 藤田浩司, 馬渡弘典, 他. 肝疾患の診断と治療 NASH の診断 EBM ジャーナル Vol.8 No. 1 P12-17,2006
6. 馬渡弘典, 米田正人, 中島 淳. NAFLD と NASH—治療と栄養管理 糖尿病における治療—メタボリックシンドロームとの関

- 連を踏まえて「臨床栄養」 Vol.109 No. 6 737-742, 2006
7. 米田正人、藤田浩司、中島淳、和田孝一郎。PPAR $\gamma$ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療戦略 くすりとかからだ(日本薬理学雑誌)128巻4号 P235-239, 2006年
  8. 米田正人、藤田浩司、岩崎知之、前山史朗、寺内康夫、中島淳 生活指導(食事療法・運動療法)日本臨床 第64巻 第6号 P1139-1145 別刷 2006年10月
  9. 前山史朗、米田正人、中島淳 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH) 診断へのアプローチ、病理診断 日本内科学会雑誌 第95巻 第1号 P76-81 2006年
2. 学会発表
1. 米田正人、馬渡弘典、藤田浩司、他。C型慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎患者でのインスリン抵抗性、糖尿病合併と病態進行の機序の検討(第10回 日本病態栄養学会)
  2. 藤田浩司、米田正人、馬渡弘典他。無脂肪TPN投与により併発した肝機能異常、脂肪肝に対し脂肪乳剤が有効であった1例(第10回 日本病態栄養学会)
  3. 米田正人、馬渡弘典、藤田浩司他。1年間の栄養療法を施行したNASH患者50例の臨床経過の検討(第10回日本病態栄養学会)
  4. 藤田浩司、米田正人、秋山智之他。肝外性NOは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態進展の有力因子である。(第93回日本消化器病学会)
  5. 寺内康夫、岩崎知之、米田正人他。肥満・肥質と合併症-病態 コリンエステラーゼは内臓・皮下脂肪蓄積、肝脂肪蓄積、血清脂質に相関する。(第20回 糖尿病合併症学会)
  6. 米田正人、中島淳、前山史朗。消化器疾患の病態栄養と治療 1年間の栄養療法を施行したNAFLD患者50例の臨床経過の検討(第93回日本消化器病学会総会 シンポジウム)
  7. 米田正人、藤田浩司、中島淳。PPAR $\gamma$ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療戦略(第74回 日本薬理学会シンポジウム)
  8. 米田正人、中島淳、前山史朗。トランスクリプトーム・プロテオーム解析の肝疾患への応用 単純性脂肪肝患者とNASH患者の肝組織をトランスクリプトーム解析の比較しNASHに進展に関与するトランスクリプトームを同定する試み(第94回日本消化器病学会総会ワークショップ)
  9. 米田正人、藤田浩司、馬渡弘典他。NAFLD、NASH患者の疫学より検討したNASH診断、治療判定における高感度CRP、血清フェリチン値、血清アディポネクチン値の有効性(第94回日本消化器病学会)
  10. 藤田浩司、米田正人、岩崎知之他。肝外性NOは非アルコール性脂肪性肝炎

(NASH)病態進展の有力因子である (第  
26 回アルコール医学生物学研究会学術集  
会)

用性]出願日

2006年11月6日 発明者 中島 淳

11. 米田正人, 岩崎知之, 百木忠久他. 2 型  
糖尿病患者の脂肪肝形成に關与する内臓  
脂肪, アディポサイトカインの解析と, NASH 進  
展に關する肝臓内の網羅的遺伝子発現解  
析 (第 49 回糖尿病学会)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

出願特許 特願2006-299978 [脂肪肝炎の診  
断及び/又は治療における血清コリン値の有

慢性肝疾患における肝生検と非侵襲的検査法の比較検討

分担研究者 齊藤聡, 馬渡 弘典, 中島 淳

横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

研究要旨

慢性肝炎は肝硬変, 時に肝細胞癌に至る疾患である. これまで C 型慢性肝炎の線維化の指標として血小板数とよく相関することが報告されている. 昨年私達は, B 型慢性肝炎では血小板と相関しているとは言い難く, 肝生検は治療の適応を検討する際, または治療による改善効果を確認するうえで有用であると報告した. しかし肝生検はリスクが高く, また施行できる施設が限られる点で問題がある. 今回は近年報告されている非侵襲的検査方法と肝生検の相関を比較し, より被検者に受け入れやすい方法を検討した.

研究協力者 峯 徹哉、東海大学医学部消化器内科

A. 研究目的

肝炎の結果としての肝線維症, 肝硬変は, 門脈圧亢進症の出現, さらには肝細胞癌の発生源地となることから重大な病態といえる. このため肝線維化の状態を知ることは慢性肝炎患者を診察する上で, 治療方針の決定や予測される病態に対処するためにとても重要な意義を持っている. 昨年この研究班において B 型慢性肝炎患者の肝線維化と血小板の相関は, C 型慢性肝炎のそれに比較し小さいことを報告した. このため特に B 型慢性肝炎患者の肝線維化の程度を知るには肝生検が重要な意味を持つと考えた. しかしながら肝生検は侵襲的な手法であり, 入院施設を必要とし簡単に行うことは困難である. このため近年は肝線維化マーカーの有用性が再検討されたり, 幾つかの臨床検査結果をもとに計算する肝線維化インデックスなどの報告が増えている. 今回は

‘国民の視点を重視した……’といった点より, 主に通常の検査結果を組み合わせたインデックスや, 近年フランスより報告された肝臓の弾性度を計測するエラストグラフィ (FibroScan®) の有用性を検討した.

B. 研究方法

- (1) 横浜市立大学附属病院・消化器内科においてウイルス性肝炎と診断され, 肝生検を施行された患者を対象とした.
- (2) 肝生検の病理所見を解析し, 新犬山分類 (1996 年) をもとに活動性 (門脈域のリンパ球を主体とした細胞浸潤と肝実質内の種々の程度の肝細胞の変性・壊死所見) を Grade 0-3, 病期を線維化で Stage 0-4 に分類した. (F0: 線維化なし, F1: 門脈域の線維性拡大, F2: 線維性架橋形成, F3: 小葉のひずみを伴う線維性架橋形成, F4: 肝硬変.)

- (3) 各症例において Alb,  $\gamma$ -GTP, T.Bil, ChE, AST, ALT, ALP, T.Cho, 血小板, PT, FibroScan®による硬度を測定した.
- (4) 肝線維化インデックスとしては(3)で測定した結果を活用できる, AST/血小板, Forns の数式を計算して検討した.
- $$\text{AST/血小板} = \text{AST}(\text{/正常上限値}) / \text{血小板}(10^9/\text{l}) \times 100.$$
- $$\text{Forns の数式} = 7.811 - 3.131 \log_e \text{血小板}(10^9/\text{l}) + 0.781 \log_e \gamma\text{-GTP}(\text{IU/l}) + 3.467 \log_e \text{年齢} - 0.014 \text{T.Cho}(\text{mg/dl}).$$

#### (倫理面への配慮)

個人情報とは連結不可能匿名性とし、また肝生検の施行については説明文を明記し、十分なインフォームド・コンセントを行った上、文章による同意を得た。

#### C. 研究結果

- (1) 対象患者は75例(男性:33例(54.5±13.9歳), 女性42例(60.0±10.9歳))で肝生検が施行された症例である.
- (2) 肝生検での活動性の程度は0(壊死・炎症所見無なし)から3(高度の壊死・炎症所見を認める)の4段階に群別し統計方法として Kruskal-Wallis test を用いて多群間の相関を検討したが、肝炎の活動性と相関を示す項目は認められなかった.
- (3) 肝生検での線維化は5段階に群別したが肝線維化との関与を, Kruskal-Wallis test を用いて検討したところ, ChE ( $p=0.0009$ ), 血小板 ( $p=0.0012$ ), AST/血小板 ( $p<0.0001$ ), Forns の数式 ( $p<0.0001$ ), FibroScan® ( $p<0.0001$ )と相関関係を認めた.
- (4) 肝生検での線維化を軽度(Stage 0,1), 重度(Stage 2,3,4)に群別するとロジスティック回帰分析では FibroScan®が  $p=0.0232$

で ALT が  $p=0.0382$  の有意であった. AST/血小板および Forns の数式は有意ではなかった.

#### D. 考察

これまで肝線維症、肝硬変の診断は、最終的には肝生検による病理診断で組織像を確認することがゴールド・スタンダードであるとされてきたが、実際には肝生検組織が得られても肝線維化の程度が組織採取の部位によって異なるサンプルエラーが生じる可能性があることは知られている。肝生検のサンプルエラーは検体のサイズを大きくすることによって解決されるが、その分合併症の発生率が高くなる。このため非侵襲的な評価法が期待される。今回の結果からは肝線維化の重度を F0, 1 と F2, 3, 4 で分けた場合、FibroScan®が有用であることが示された。しかし肝線維化の5段階の群別とは、通常の検査を組み合わせることで計算される AST/血小板や Forns の数式も参考となることが示された。

#### E. 結論

肝線維化を判定する上で FibroScan®は有用であったが、現段階では検査を施行することが可能な施設が限られているために、'国民の視点...'からは実用的ではない。一方、AST/血小板や Forns の数式は日常診療で簡便に測定できる項目を利用してより実用的であった。現在この他にも幾つかのインデックスが報告されており、更にこれらの有用性も検討する必要があると思われる。また今後はより肝生検との相関が高いインデックスの開発が期待される。

#### F. 健康危険情報

肝生検に際しては十分なインフォームド・コンセントをとり文章による同意を得た。肝生検による重篤な合併症は認めなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis before the cirrhotic atage.

Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikishi H, Inamori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo Y, Maeyama S, Nakajima A J Gastroenterol 2007 in press.

2. Hypoadiponectinemia plays a crucial in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus independently of visceral adipose tissue. Yoneda M, Iwasaki T, Fujita K, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Maeyama S, Wada K, Saito S, Terauchi Y, Nakajima A. Alcolism Exp and Clin. 2007, S15-21.

### 2. 学会発表

1. CO2 US angiography is very useful in the detection and the treatment for small hepatocellular carcinoma. Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, Fujita K, Akiyama T, Nakajima A: The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Boston USA, 2006.10.

2. Production of Infectious Hepatitis C Virus of Various Genotypes in Cell Culture. Kato T, Heller T, Matsumura T, Saito S, Sapp R.K, Murthy K, Wakita T, Liang J.T: The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Boston USA, 2006.10.

3. Hepatitis C virus directly causes insulin resistance independent of the visceral adipose tissue area in non-obese and non-diabetic

Japanese patients. Yoneda M, Fujita K, Fujisawa T, Chiba H, Mawatari H, Takahashi H, Goto A, Kirikoshi H, Yonemitsu K, Saito S, Nakajima A: The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Boston USA, 2006.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(なし)

肝細胞癌診断における各種検査の感度・特異度について

分担研究者	加川建弘	東海大学医学部 消化器内科
	柴田 実	NTT 東日本関東病院 消化器内科
	斉藤 聡	横浜市大 消化器内科
	桐越博之	横浜市大 消化器内科
	森實敏夫	神奈川歯科大学 内科
	峯 徹哉	東海大学医学部 消化器内科

研究要旨 肝細胞癌（HCC）の診断にはAFP、PIVKA-IIをはじめ、US、CT、MRIなど多くの画像診断が用いられる。それぞれの検査の感度、特異度については現在までのところ、必ずしも多くの研究があるわけではない。本研究では病理学的に確定診断されたHCCについてAFP、PIVKA-II、US、CT、MRIの感度、特異度を算出するとともにROC曲線を作製し、各種検査の有用性を解析した。その結果、AFP（カットオフ値20 ng/ml）の感度、特異度は49.3%、76.7%、PIVKA-II（カットオフ値20 mAU/ml）の感度、特異度は81.5%、62.5%であった。画像検査ではUSの感度、特異度は94.7%、83.3%、CTの感度、特異度は87.7%、81.9%、MRIの感度、特異度は92.5%、80.0%であった。AFP、PIVKA-II、US、CT、MRIのarea under the ROC curve (A<sub>z</sub>)はそれぞれ0.75、0.85、0.95、0.92、0.87でUS、CTはAFPより有意に優れていた。

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）の診断にはAFP、PIVKA-IIをはじめ、US、CT、MRIなど多くの画像診断が用いられる。国民の視点に立って考えると必ずしも必要でない検査が行われている可能性も否定できない。本当に必要な検査であるかどうかを判断するためには、それぞれの検査の感度、特異度を明らかにする必要があるが、現在までのところ、必ずしも多くの研究があるわけではない。最近発表されたHCC診断のシステマティックレビュー（American J

Gastroenterology 2006;101:513-523）はMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CancerLitの4207の論文から（1）HCCが病理学的に診断されている、（2）コントロール群は少なくとも6ヶ月以上経過観察しHCCの発生がないことが確認されている、という条件を満たす論文を抽出し分析している。その結果、条件を満たした論文はわずか30本で、そのうち日本発の論文は4報のみであった。本研究では日本初のデータを発信するため、病理学的に確定診断されたHCCについてAFP,

PIVKA-II, US, CT, MRIの感度, 特異度を明らかにするとともに、area under the ROC curve (Az)を求め、各種検査の有用性を比較した。

## B. 研究方法

(1) 2003年から2005年に病理学的にHCCと診断された症例の血清AFP, PIVKA-II, US, CT, MRIをretrospectiveに調査し、それぞれの検査の感度, 特異度を算出するとともにROC曲線を作製した。USの診断はレポートの記載から以下のように分類した。CT, MRIの診断は2人の放射線科医がブラインドでフィルムを読影し以下のように分類した。

0: no lesion

1: probably absent

2: possibly present

3: probably present

4: definitely present

コントロールは慢性肝炎、肝硬変で経過観察中の患者で2003年から2005年の間にAFP, PIVKA-II, US, CT, MRIを行い、その後1年以上HCCの発生を認めなかったものとした。

### (2) 撮像条件

CT, MRIはdynamic studyでスライス幅はCTで5mmか7mm、MRIで7mmか10mmで行った。

## C. 研究結果

### (1) 症例

2003年から2005年に病理学的にHCCと診断された症例75症例を対象とした。コントロールとして30症例を採用した。HCC 75結節のうち、

直径20mm以下が19結節、20mm超30mm以下が11結節、30mm超50mm以下が22結節、50mm超が23結節であった。30mm以下のHCCをS-HCC、30mm超のHCCをL-HCCと定義した。

### (2) 各種検査の感度・特異度

AFPのカットオフ値を20 ng/mlとすると、HCC診断の特異度は76.7%、感度はHCC全体で49.3%、S-HCC 45.8%、L-HCC 51.1%であった。カットオフ値を100 ng/mlとすると特異度は93.7%に上昇したが、感度はHCC全体で36.2%、S-HCC 37.5%、L-HCC 35.6%と著明に低下した。

PIVKA-IIのカットオフ値を20 mAU/mlとすると、HCC診断の特異度は62.5%、感度はHCC全体で81.5%、S-HCC 63.6%、L-HCC 90.7%であった。カットオフ値を100 mAU/mlとすると特異度は95.8%に上昇したが、感度はHCC全体で49.2%、S-HCC 9.1%、L-HCC 69.8%と著明に低下した。

画像診断の判定基準2以上を陽性とする、USの感度、特異度はそれぞれ94.7%、83.3%であった。CTの感度、特異度はそれぞれ87.7%、81.9%であった。MRIの感度、特異度はそれぞれ92.5%、80.0%であった。S-HCCに限定するとUS, CT, MRIの感度はそれぞれ87%、77%、81%であった。

### (3) 各種検査間の比較 (表1)

HCC診断におけるAFP, PIVKA-II, US, CT, MRIのarea under the ROC curve (Az) (95%信頼区間)を求めるとそれぞれ0.75 (0.65-0.85)、0.85 (0.77-0.98)、0.95 (0.91-0.99)、0.92 (0.85-0.98)、0.87 (0.75-0.98)でUS, CTがAFPより有意に優れた検査であった(p <

0.05)。またS-HCCにおいてはそれぞれ0.73、0.76、0.88、0.85、0.68であった。

#### D. 考察

HCC診断における血清AFP、PIVKA-IIの感度、特異度は低く、特にAFPの感度はカットオフ値を20ng/mlとすると50%に満たなかった。画像診断の感度・特異度は比較的良好で、やはりAFP、PIVKA-IIの血液検査だけでなく画像診断を併用することが重要と考えられた。またAFP、PIVKA-II検査をスクリーニングとして定期的に行うことが妥当であるかどうかについて今後の検討が必要である。

MRIに関してはUS、CTに比べ、ややAz値が小さかった。これはスライス幅がCTの5mmか7mmに比べ、MRIの多くが10mmであったことに起因しているのかもしれない。

表2にシステマティックレビュー (American J Gastroenterology 2006;101:513-523) と本研究の対比を示す。USの感度はレビューの60.5%に比べ、94.7%とかなり良好な成績であり、我が国のUS診断能の高さを反映していると考えられる。本研究におけるCT、MRIの感度がレビューより明らかに良好であったのはレビューがdynamic CT, dynamic MRI以外のCT、MRIを含めて検討しているためと思われる。本研究のUS、CT、MRIいずれの特異度もレビューより不良であった。その理由として対象となる母集団の違いが挙げられる。レビューされた論文の多くは比較的大きなHCCを対象としているため特異度が良好であったのかもしれない。

本研究は病理学的診断をgold standardとし

てHCC診断に対する各種検査の有用性を検討したものである。コントロール症例もその後1年間発癌がないことを確認している。さらに検討した母集団の多くは背景に肝硬変を有する。したがって、今回得られた成績は実際のHCC診断において有用な基礎データになるものと思われる。

#### E. 結論

- (1) US、CTのAzはそれぞれ0.95、0.97であり、AFPの0.75に比し有意に大きく、HCC診断において有用であった。
- (2) AFP、PIVKA-IIの感度、特異度は画像診断より劣っており、画像診断併用の必要性が再認識された。

#### F. 健康危険情報

本研究の概要は保険診療に則って行われており、研究結果が人体の健康に害を及ぼす可能性は全くない。

#### G. 研究発表

1. 加川建弘、峯 徹哉. 肝細胞癌診断における腫瘍マーカーと画像診断. 一般医、消化器科医が知っておきたい肝胆膵疾患診療のエビデンス (峯 徹哉編集). EBMジャーナル 2007; 8(1):22-27. (中山書店)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1 各種検査のAUC (Az)

	total HCC		S-HCC	
	Az	95%CI	Az	95%CI
AFP	0.75	0.65-0.85	0.73	0.60-0.86
PIVKA-II	0.85	0.77-0.98	0.76	0.63-0.90
US	0.95	0.91-0.99	0.88	0.78-0.98
CT	0.92	0.85-0.98	0.85	0.72-0.97
MRI	0.87	0.75-0.98	0.68	0.45-0.91

表2 システマティックレビューとの比較

		感度	特異度
AFP (cut-off 20)	this study	49.3	76.7
	review (min-max)	41-68	80-91
PIVKA-II (cut-off 20)	this study	81.5	62.5
	review	N/A	N/A
US	this study	94.7	83.3
	review (95%CI)	60.5 (44-76)	96.9 (95-98)
CT	this study	87.7	81.9
	review (95%CI)	67.5 (55-80)	92.5 (89-96)
MRI	this study	92.5	80.0
	review (95%CI)	80.6 (70-91)	84.8 (77-93)

N/A: データなし

## V. 研究成果に対する一覧表

### < 峯 徹哉 >

1. Mine T. Is post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? *J Gastroenterol.* 2007 ;42(3):265-6.
2. Mine T. Is hepatic vena cava disease an endemic type of the Budd-Chiari syndrome? *Hepatol Res.* 2007 ;37(3):170-1.
3. Mochizuki K, Kagawa T, Numari A, Harris MJ, Itoh J, Watanabe N, Mine T., Arias IM. Two N-linked glycans are required to maintain the transport activity of the bile salt export pump (ABCB11) in MDCK II cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 ;292(3):G818-28.
4. Mine T. Eupatilin has an antiapoptotic action on hepatocytes, in contrast to apoptotic actions on other cells. *J Gastroenterol.* 2006 ;41(8):818-9.
5. Mine T. Effect of polycarbophil Ca on IBS. *Nippon Rinsho.* 2006;64(8):1483-6.
6. Watanabe N, Takashimizu S, Shiraishi K, Kagawa T, Nishizaki Y, Mine T., Akatsuka A, Selmi C, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis with multinucleated hepatocellular giant cells: implications for pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 ;18(9):1023-7.
7. Mine T. Ductal plate malformation, congenital hepatic fibrosis and Calori's disease are the same entities or not? *Hepatol Res.* 2006 ;35(2):77-8.
8. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T., Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 ;62(9):765-72.
9. Mine T. Influence of melatonin and acetylsalicylic acid on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in gastric mucosa. *J Gastroenterol.* 2006 ;41(5):507-8.
10. Mine T. What is the role of lamellae in solubilizing of biliary cholesterol in hepatic bile? *Hepatol Res.* 2006 ;35(3):151. Epub 2006 Jun 21.

11. Mine T. The role of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric carcinoma. J Gastroenterol. 2006;41(4):397-8.
12. Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, Suzuki H, Ito M, Kawamura Y, Tokunaga K, Suzuki M, Mine T., Takahashi S, Sakaki N. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of Helicobacter pylori Infection in the Japanese population: a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. Helicobacter. 2006;11(3):152-8. Erratum in: Helicobacter. 2006 ;11(4):306.
13. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2006 ;21(1 Pt 2):232-6.
14. Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, Hirabayashi H, Yui M, Begum L, Mine T., Takagi S, Saheki T, Shinohara Y. A case of adult-onset type II citrullinemia--deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. Med Sci Monit. 2006 ;12(2):CS13-5. Epub 2006 Jan 26.
15. 峯徹哉.機能性ディスぺプシアに対するクエン酸モサプリドとテプレノンの前向き比較試験.消化器科 2006;43(6):508-511
16. 峯徹哉.色素内視鏡を 30 秒で終わらせるために.消化器内視鏡 2006;18(12)1804-1808
17. 鈴木孝良, 松嶋成志, 峯徹哉.便秘の診断と一般的な治療 代表的な便秘薬と対症療法 of 注意点. Medicina 2006;43(13):2038-2040
18. 加川建弘, 峯徹哉.【一般医、消化器科医が知っておきたい肝胆膵疾患診療のエビデンス】肝疾患の診断と治療 肝細胞癌診断における腫瘍マーカーと画像診断. EBM ジャーナル 2006;8(1):22-27
19. 川口義明, 峯徹哉.【一般医、消化器科医が知っておきたい肝胆膵疾患診療のエビデンス】胆道疾患の診断と治療 胆嚢結石・総胆管結石併存例の診断治療方針. EBM ジャーナル 2006;8(1)48-53
20. 峯徹哉.【胆道疾患治療の現況】胆石の治療 胆嚢結石の治療選択. 医学と薬学 2006;56(5)649-651

21. 峯徹哉.内視鏡専門医に必要な基礎知識 内視鏡治療時に使用する抗凝固薬、抗血小板薬.消化器内視鏡 2006;18(11)1767-1770
22. 峯徹哉.【ERCP 後膵炎とその予防】 ERCP 後膵炎.胆と膵 2006;27(8)525-528
23. 峯徹哉.【過敏性腸症候群(IBS) 基礎・臨床研究の新展開】 臨床研究 治療法 薬物療法 ポリカルボフィルカルシウム.日本臨床 2006;64(8)1483-1486
24. 峯徹哉.【消化器心身症 update】 肝炎と心身医療.心療内科 2006;10(4)245-247
25. 峯徹哉, 川口義明【EST30 年】 胆管癌診断における EST 細胞診,生検を含む.消化器内視鏡 2006;18(6)993-997
26. 峯徹哉.偶発症と合併症を使い分ける.消化器内視鏡 2006;18(5)693
27. 長田成彦, 津田道雄, 大久保朋一, 三澤さおり, 白井孝之, 峯徹哉, 白石武昌.過体重者に対する低カロリー食の体重等への影響と血液マーカーの変動について.肥満研究 2006;12(1)54-64
28. 峯徹哉.内視鏡と抗凝固薬,抗血小板薬使用における問題点と症例報告.治療学 2006;40(3)333-334
29. 峯徹哉.【消化器疾患ガイドライン 最新の診療指針】 胆・膵疾患 急性胆管炎.今月の治療 2006;13 臨増 S197-S199
30. 松嶋成志, 鈴木孝良, 白井孝之, 峯徹哉.【高齢者消化器疾患の治療指針】高齢者出血性消化性潰瘍の治療指針.消化器科 2006;42(1)8-12
31. 峯徹哉, 寺岡宏倫, 斉藤哲朗.【肝門部胆管癌に挑む】 肝門部胆管癌の診断における ERCP,IDUS,経口胆道鏡の役割.消化器内視鏡 2006;18(1)57-60

<大川 伸一>

1. 論文発表

1) 大川伸一. 膵癌・胆道癌の診断と治療－最新の研究動向－ A. 膵癌 VIII. 膵癌の治療 進行・再発膵癌の治療／化学療法 Gemcitabine. 日本臨床, 64:198-202, 2006.

2) 大川伸一 内分泌症候群(第2版)Ⅲ 消化管神経内分泌腫瘍. PP産生 腫瘍 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No3 355-357, 2006

3) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, OhkawaS, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 57: 645-653, 2006

4) 大川伸一 肝胆膵疾患診療のエビデンス;通常型膵癌の診断 EBMジャーナル 8(1), 90-94, 2007

2. 学会発表

1) M.Ueno, S. Ohkawa, K. Miyakawa, A. Amano, T. Masaki. Usefulness of FDG-PET in predicting the progress of advanced pancreatic carcinoma with chemotherapy... 42<sup>nd</sup> ASCO, Atlanta ( June 6, 2006). Proc Am Soc Clin Oncol Vol.24, No18S, 627S (abstract no. 14043), 2006.

2) S. Ohkawa, A. Amano, M. Ueno, K. Miyakawa, K. Sugimori, K. Tanaka, M, Kida A Phase I multicentric trial of combined chemotherapy with gemcitabine plus S-1 in patients with advanced pancreatic cancer. 42<sup>nd</sup> ASCO, Atlanta ( June 6, 2006). Proc Am Soc Clin Oncol Vol.24, No18S, 627S (abstract no. 14047), 2006

3) 大川伸一、天野歩、上野誠、宮川薫、杉森一哉、田中克明、木田光広 切除不能膵癌に対する gemcitabine+S-1 併用化学療法第 1/2 相試験 第 37 回日本膵臓学会 (2006/6/29) 横浜 日本膵臓学会誌 21(3),71:177,2006

4) S Ohkawa, T Okusaka, J Furuse, N Boku, K Yamao, A Funakoshi S-1 chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer: A phase II multicentric study. The 7th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society and the 9th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology (Sept 15.2006) Beijing Pro Chinese Clinical Oncology 19, (abstract no. B 1 015) 2006.

5) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫、菅野伸洋、森永聡一郎、杉政征夫、丹羽徹、吉田哲雄 膣癌における Perfusion MRI の有用性 DDW-2006札幌 日本消化器病学会雑誌 103 suppl, A-989(Abstract No. 消P-941) 2006.

6) 天野歩、上野誠、宮川薫、大川伸一 当院における悪性胆道狭窄に対するステント治療の検討 DDW-2006札幌 日本消化器病学会雑誌 103 suppl, A-912(Abstract No. 消P-634) 2006.

7) 天野歩、大川伸一、上野誠、宮川薫. 膣癌における造影超音波検査所見と病理組織学的所見との比較検討. 第44回日本癌治療学会総会. 東京(2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1): 895(Abstract No. PS 94-5), 2006.

8) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫. 膣癌化学療法における Perfusion -MRI の有用性.. 第44回日本癌治療学会総会. 東京(2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1): 680(Abstract No. OS 151-2), 2006.

#### <稲森 正彦、中島 淳>

##### 1. 論文発表

1. Inamori M, Shimamura T, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, ekihara H, Togawa J, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S. mRNA expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in esophageal mucosa biopsy specimens from patients with reflux esophagitis. Hepatogastroenterology. 2006 May-Jun;53(69):361-5.

2. Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Takahashi H, Abe Y, Nakajima A. The evaluation of postprandial 3-hour pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: is there a possibility of streamlining the 24-hour test? J Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;21(11):1761-2.

3. 稲森正彦, 中島淳.【食道・胃・十二指腸疾患】食道・胃・十二指腸疾患へのアプローチ 胃・食道逆流症(GERD) 最新のエビデンスに基づく診断・治療指針(解説/特集). Medical Practice(0910-1551)23巻8号 Page1298-1305(2006.08)

4. 稲森正彦, 中島淳. この症例から何を学ぶか 吐血を契機に診断し得た進行胃癌の1例. Medical Practice(0910-1551)23巻8号 Page1448-1452(2006.08)

5. 稲森正彦, 中島淳.【食道・胃接合部病変】Barrett 食道 Barrett 食道に対する薬物療法の効果. 消化器の臨床(1344-3070)9巻5号 Page540-542(2006.10)

6. 稲森正彦. On-demand therapy に適した酸分泌抑制薬の研究(胃内 pH 及び CYP2C19 多型に着目して). 横浜医学, 57 巻 Page539-542(2006)

## 2. 学会発表

1. 秋山智之, 稲森正彦他. 主題演題 胃食道 pH モニタリングからみた胃食道逆流症:食後 3 時間で何がわかるか? 第 38 回日本胃病態機能研究会. 仙台. 2006.

2. Inamori M et al. Postprandial 3-hour pH monitoring for heartburn patients: comparison with proton pump inhibitor test. The 12th International Conference on Ulcer Research. Osaka. 2006.

3. 稲森正彦他. シンポジウム 胃食道逆流症の診断における各種検査の臨床的有用性に関する検討. 第 60 回日本食道学会学術集会. 東京. 2006.

4. 稲森正彦, 秋本恵子, 秋山智之, 高橋宏和, 後藤歩, 阿部泰伸, 窪田賢輔, 斉藤聡, 上野規男, 中島淳食後 3 時間の pH モニタリングからみた胃食道逆流症 第 39 回神奈川県消化器病医学会総会 平成 18 年 10 月 横浜

## <米田 正人、中島 淳>

### 1. 論文発表

1. Masato Yoneda, Hironori Mawatari, Koji Fujita, et al. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) before the cirrhotic stage. J Gastroenterology. In Press.

2. Masato Yoneda, Satoru Saito, Tamon Ikeda, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in non-obese and non-diabetic patients. J Viral Hepatitis. In press.

3. Masato Yoneda, Tomoyuki Iwasaki, Koji Fujita, et al. Hypoadiponectinemia plays a crucial role in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus independently of visceral adipose tissue. Alcoholism Clin Exp Res. 31; 15s- 21s, 2007

4. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Relationship between the serum concentrations of C-reactive protein and parameters of adiposity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr J. 53(3):345-56, 2006.

5. 米田正人, 藤田浩司, 馬渡弘典, 他. 肝疾患の診断と治療 NASHの診断 EBMジャーナル Vol.8 No.1 P12-17,2006
6. 馬渡弘典, 米田正人, 中島 淳. NAFLD と NASH—治療と栄養管理 糖尿病における治療—メタボリックシンドロームとの関連を踏まえて「臨床栄養」Vol.109 No. 6 737-742, 2006
7. 米田正人, 藤田浩司, 中島淳, 和田孝一郎. PPAR $\gamma$ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)の治療戦略 くすりとかからだ(日本薬理学雑誌)128 巻 4 号 P235-239, 2006 年
8. 米田正人, 藤田浩司, 岩崎知之, 前山史朗, 寺内康夫, 中島淳 生活指導(食事療法・運動療法) 日本臨床 第64 巻 第6 号 P1139-1145 別刷 2006 年 10 月
9. 前山史朗, 米田正人, 中島淳 非アルコール性脂肪肝炎(NASH) 診断へのアプローチ、病理診断 日本内科学会雑誌 第95 巻 第1 号 P76-81 2006 年

## 2. 学会発表

1. 米田正人, 馬渡弘典, 藤田浩司, 他. C型慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎患者でのインスリン抵抗性、糖尿病合併と病態進行の機序の検討(第10回 日本病態栄養学会)
2. 藤田浩司, 米田正人, 馬渡弘典他. 無脂肪 TPN 投与により併発した肝機能異常、脂肪肝に対し脂肪乳剤が有効であった1例(第10回 日本病態栄養学会)
3. 米田正人, 馬渡弘典, 藤田浩司他. 1年間の栄養療法を施行したNASH患者50例の臨床経過の検討(第10回日本病態栄養学会)
4. 藤田浩司, 米田正人, 秋山智之他. 肝外性 NO は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態進展の有力因子である. (第93回日本消化器病学会)
5. 寺内康夫, 岩崎知之, 米田正人他. 肥満・肥質と合併症-病態 コリンエステラーゼは内臓・皮下脂肪蓄積、肝脂肪蓄積、血清脂質に相関する. (第20回 糖尿病合併症学会)
6. 米田正人, 中島淳, 前山史郎. 消化器疾患の病態栄養と治療 1年間の栄養療法を施行したNAFLD患者50例の臨床経過の検討(第93回日本消化器病学会総会 シンポジウム)
7. 米田正人, 藤田浩司, 中島淳. PPAR $\gamma$  リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療戦略(第74回 日本薬理学会シンポジウム)

8. 米田正人, 中島淳, 前山史朗. トランスクリプトーム・プロテオーム解析の肝疾患への応用 単純性脂肪肝患者とNASH患者の肝組織をトランスクリプトーム解析の比較しNASHに進展に関与するトランスクリプトームを同定する試み(第94回日本消化器病学会総会 ワークショップ)
9. 米田正人, 藤田浩司, 馬渡弘典他. NAFLD, NASH患者の疫学より検討したNASH診断、治療判定における高感度CRP、血清フェリチン値、血清アディポネクチン値の有効性(第94回日本消化器病学会)
10. 藤田浩司, 米田正人, 岩崎知之他. 肝外性NOは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態進展の有力因子である(第26回アルコール医学生物学研究会学術集会)
11. 米田正人, 岩崎知之, 百木忠久他. 2型糖尿病患者の脂肪肝形成に関与する内臓脂肪, アディポサイトカインの解析と, NASH進展に関する肝臓内の網羅的遺伝子発現解析(第49回糖尿病学会)

#### < 齊藤 聡、中島 淳 >

##### 1. 論文発表

1. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis before the cirrhotic atage. Yoneda M, Mawatari H. Fujita K, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikishi H, Inamori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo Y, Maeyama S, Nakajima A J Gastroenterol 2007 in press.
2. Hypoadiponectinemia plays a crucial in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus independently of visceral adipose tissue. Yoneda M, Iwasaki T, Fujita K, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Maeyama S, Wada K, Saito S. Terauchi Y, Nakajima A. Alcoholism Exp and Clin. 2007, S15-21.

##### 2. 学会発表

1. CO2 US angiography is very useful in the detection and the treatment for small hepatocellular carcinoma. Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, Fujita K, Akiyama T, Nakajima A: The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Boston USA, 2006.10.
2. Production of Infectious Hepatitis C Virus of Various Genotypes in Cell Culture. Kato T, Heller T, Matsumura T, Saito S, Sapp R.K, Murthy K, Wakita T, Liang J.T: The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Boston USA, 2006.10.

3. Hepatitis C virus directly causes insulin resistance independent of the visceral adipose tissue area in non-obese and non-diabetic Japanese patients. Yoneda M, Fujita K, Fujisawa T, Chiba H, Mawatari H, Takahashi H, Goto A, Kirikoshi H, Yonemitsu K, Saito S, Nakajima A: The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Boston USA, 2006.10.

<加川 建弘>

1. 加川建弘、峯 徹哉. 肝細胞癌診断における腫瘍マーカーと画像診断. 一般医、消化器科医が知っておきたい肝胆膵疾患診療のエビデンス(峯 徹哉編集). EBMジャーナル2007: 8(1);22-27.(中山書店)