

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発
分担研究報告書

切除肝癌における腫瘍肉眼型の画像診断

研究分担者 佐田 通夫 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨：切除が施行された腫瘍径 5cm 以下の肝癌 32 例 33 結節において、ソナゾイドを用いた造影超音波検査にて腫瘍肉眼型を予測し、切除後の肉眼型との一致率を比較検討した。全結節における予測肉眼型の的中率は 81.8%であった。各肉眼型の的中率は、単純結節型 17 結節中 15 結節(88.2%)、単純結節周囲増殖型 7 結節中 5 結節(71.4%)、多結節癒合型 7 結節中 5 結節(71.4%)で、単純結節型が最も高かった。ソナゾイドを用いた造影超音波検査は、肉眼型予測における一助として有用な検査であると考えられる。

共同研究者

黒松亮子 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 講師
住江修治 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 助教

A. 研究目的

切除肝癌において、病理学的脈管侵襲(mvp)は、再発や予後に関わる因子であり、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型、多結節癒合型)と強い相関があること、腫瘍肉眼型が、治療前に高い確率で評価できれば、治療法の選択や、治療後の予後の推測に有用と考えられることを報告した。ソナゾイドを用いた造影超音波検査は、CT や MRI に比し簡便であり、癌結節の血流を詳細に観察できる。そこで、ソナゾイドを用いた造影超音波検査により腫瘍肉眼型を推測し、切除後の病理学的肉眼型との的中率を検討した。

B. 研究方法

対象は、2007 年 10 月から 2009 年 2 月の期間に腫瘍径 5cm 以下の肝癌を診断さ

れ肝切除がおこなわれた 32 例 33 結節とした。

肝癌は、腫瘍径 3cm 以下が 28 結節で、最大腫瘍径は 4.7cm であった。腫瘍肉眼型は、肝癌取り扱い規約に基づき決定され、境界不明瞭型 2 結節、単純結節型 17 結節、単純結節周囲増殖型 7 結節、多結節癒合型 7 結節であった。

ソナゾイドを用いた造影超音波検査は、切除前 2 カ月以内に施行された。LOGIQ 7(GE メディカルシステムズ)を用い、ソナゾイド 0.01mg/kg を i.v.後、15-60 秒に vascular phase を、10-20 分に kupffer phase を撮影した。MI 値は 0.16-0.24、ダイナミックレンジは 50-60、フレームレートは 10Hz 前後とし、フォーカスポイントは、vascular phase では腫瘍下縁に、

kupffer phase では肝下縁においた。腫瘍肉眼型は、1-2名の医師により vascular phase、kupffer phase の両イメージを総合的に評価することにより決定された。

切除標本から診断された腫瘍肉眼型、mvp と、ソナゾイド造影超音波検査により診断された画像肉眼型の一致率を検討した。

C. 研究結果

1) 腫瘍肉眼型と mvp : mvp は、境界不明瞭型の 0/2(0%)、単純結節型の 5/17(23.5%)、単純結節周囲増殖型の 6/7(85.7%)、多結節癒合型の 6/7(85.7%) に認められた。

2) 腫瘍肉眼型の的中率 : ソナゾイドを用いた造影超音波検査により推測された肉眼型は、33 結節中 27 例(81.8%)で的中した。各肉眼型における的中率は、境界不明瞭型で 2/2(100%)、単純結節型で 15/17(88.2%)、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型でそれぞれ 5/7(71.4%)であった。

3) 的中しなかった症例の検討 : 腫瘍肉眼型が的中しなかった 6 結節中 5 結節が腫瘍径 3cm 以下であった。不一致の原因は以下のごとくであった。被膜外浸潤部分が小さい単純結節周囲増殖型の結節を単純結節型と判定 : 2 結節、楕円形で辺縁が不正な単純結節型の結節を多結節癒合型と判定 : 2 結節、腫瘍径 2cm 以下の多結節癒合型の結節を単純結節型と判定 : 1 結節、多結節癒合型の結節の一部が主結節様に目立ち単純結節周囲増殖型と判定 : 1 結節。

D. 考察

ソナゾイドを用いた造影超音波検査は、vascular phase と kupffer phase を評価

することにより、小肝癌の血流の評価や、分化度の推測が可能であり、小肝癌の診断に欠かすことのできない検査として確立されつつある。今回の検討で、造影超音波検査により 80%以上の高い正診率で腫瘍肉眼型を推測することが可能であったことより、腫瘍肉眼型の推測に有用であることが示唆された。特に、kupffer phase での観察は、通常の B モード画像に比し、腫瘍の輪郭が明瞭となり、腫瘍周囲の血管との境界が明瞭化することにより、腫瘍肉眼型の評価に有用であった。一方、腫瘍径 2cm 以下の小肝癌や結節辺縁のわずかな不整の評価は不確実であった。今後は、さらに高い正診率で肉眼型を推測するための他の画像検査との組み合わせ診断の検討、術前に推測した肉眼型をもとに治療法の選択や再発や予後の推測への応用を検討中である。

E. 結論

ソナゾイドを用いた造影超音波検査は、腫瘍肉眼型の推測に簡便で有用な検査法であった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawaguchi T, Kuromatsu R, Ide T, Taniguchi E, Ito M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an important interfering factor of antiviral therapy and hepatocellular carcinoma treatment for chronic liver diseases. *Kurume Med J*, 2009;56:9-15

安東栄治、田中正俊、佐田通夫、肝癌の治

療 内科的治療 化学療法 肝動注化学療法(TAI) Low dose FP(5-FU+CDDP)肝動注療法. 日本臨床 2009;67:493-497

2. 学会発表

黒松亮子、高田晃男、佐田通夫. 小肝癌におけるラジオ波焼灼療法の適応—腫瘍マーカー、腫瘍肉眼型を中心に—. 第 95 回日本消化器病学会総会シンポジウム 6、5 月 8 日、札幌 (日本消化器病学会雑誌 Suppl.1:A45)

田中正俊、佐田通夫. 肝臓内科医からみた肝癌治療アルゴリズム. 第 45 回日本肝臓学会総会コンセンサスマーケティング 3、6 月 4 日、神戸 (肝臓 Suppl.1:A47)

黒松亮子、井出達也、佐田通夫. C 型肝炎患者における肝癌根治後の IFN 治療の現状. 45 回日本肝臓学会総会、口演、6 月 5 日、神戸 (肝臓 Suppl.1:A205)

黒松亮子、田中正俊、佐田通夫. 高度の血小板減少を合併する C 型肝炎患者における摘脾術の有用性. 第 13 回日本肝臓学会大会、第 51 回日本消化器病学会大会合同シンポジウム 11、10 月 15 日、京都 (肝臓 50 Suppl.2:A445)

福島伸良、鹿毛政義、佐田通夫. C 型肝炎ウイルスに対する Interferon 著効後の肝癌発症例における Insulin 抵抗性、Adipocytokine と肝線維化の検討. 第 13 回日本肝臓学会大会、第 51 回日本消化器病学会大会合同ワークショップ 8、10 月 14 日、京都 (肝臓 50 Suppl.2:A493)

田浦直太、八橋弘、佐田通夫. 九州地区における肝癌発生状況に関する検討. ポスター、第 13 回日本肝臓学会大会、10 月 15 日、京都 (肝臓 50 Suppl.2:A562)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究報告書

高感度測定法による AFP、AFP-L3 および PIVKA II の臨床的有用性の評価

研究分担者 青柳 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授

研究要旨

肝癌 295 例、慢性肝疾患 350 例を対象に、AFP-L3 の新しい高感度測定法である μ -TAS 法 (Micro-total analysis system; Wako 純薬工業株式会社) の臨床的有用性について従来法 (LiBASys 法) と比較検討した。結果、Cut off 値を 7%とした場合、感度/特異度/正診率は μ -TAS AFP-L3 では 60.0%/90.3%/76.4%であり、LiBASys AFP-L3 の 40.0%/99.1%/72.1%と比較し、高い特異度を維持しつつ感度の向上が確認された。特に、AFP 30ng/ml 未満の低濃度 AFP 領域における感度は LiBASys AFP-L3 の 4.1%に対し、 μ -TAS AFP-L3 は 41.3%と大幅な診断感度の上昇が確認された。腫瘍進展度別 AFP-L3 陽性率の検討では、 μ -TAS/LiBASys: stage I、44.2%/16.3%; stage II、52.9%/37.5%; stage III、66.4%/44.5%; stage IV、82.8%/65.5%と全腫瘍進展度で μ -TAS AFP-L3 の陽性率が上昇しており、特に stage I 早期腫瘍進展例で顕著であった。肝癌患者の生命予後に影響する因子を Cox 比例ハザードモデルで解析した結果、 μ -TAS AFP-L3 は有意に独立した予後規定因子 ($p=0.021$) であることを確認した。

A. 研究目的

フコシル化 AFP (AFP-L3) は肝細胞癌 (HCC) のスクリーニングおよび予後予測に用いられている。また、我々は、生命予後予測因子としての AFP-L3 は、AFP 濃度高値 HCC 患者群よりも AFP 濃度低値群において、より重要であることを確認している。(Hepatol Res, 37:914-22, 2007)。この知見は、臨床で遭遇する AFP 濃度低値 HCC 患者に対する AFP-L3 の正確な評価の必要性を

示すものである。

今回、Wako 純薬工業株式会社より開発された全自動マイクロチップ電気泳動イムノアッセイシステムである μ -TAS 測定法 (Micro-total analysis system) の臨床的有用性について従来法 (LiBASys 法) と比較検討を行ったので報告する。

HCC の早期診断と予後予測における AFP-L3 の役割を明確にすることは、HCC 患者の治療入院期間の短縮、結果としての在

院日数の短縮や医療費削減へ寄与するものと考えられる。

B. 研究方法

1999年4月から2009年10月に新潟大学医学部附属病院でHCCと診断された295例を対象とした。対照患者は同期間に慢性肝疾患(CLD)と診断された350例とした。HCC患者の治療前血清と対照CLD患者血清中AFP (ng/ml)、AFP-L3 (%) およびPIVKA II (mAU/ml) 値を μ -TAS法とLiBASys法で測定し以下の項目について評価した。

- 1) AFP、AFP-L3の μ -TAS法とLiBASys法との相関性。
- 2) μ -TAS法とLiBASys法におけるAFP-L3のROC曲線(Receiver operating characteristic curve)下面積の比較。
- 3) μ -TAS法とLiBASys法におけるAFP-L3の感度・特異度・正診率の評価。
- 4) 腫瘍進展度別におけるAFP-L3陽性率の比較。
- 5) 生命予後予測因子としての μ -TAS AFP-L3の測定意義の評価。

(倫理面への配慮)

患者血清は研究利用目的を説明した上で、本人の同意のもと採取しており、対象症例のデータは連結可能匿名化を行った上で解析を行っている。

C. 研究成果

HCC 295例とCLD 300例の背景因子を表1に示す。表2に μ -TAS法とLiBASys法におけるAFP (ng/ml)、AFP-L3 (%)を示す。

表 1

	HCC (n = 295)	BLD (n = 350)
Age, median (range)	70 (38 - 89)	60 (16 - 86)
Gender (Female/Male)	95/200	196/154
Etiology		
HBsAg (+)	69	81
Anti-HCV (+)	172	167
AIH	4	19
PBC	3	51
Alcoholic	27	17
NASH	7	11
Others	13	5
Child-Pugh class		
A/B/C	193/85/13	246/22/12
TNM		
I/II/III/IV	43/104/119/29	

表 2

	HCC (n = 295)	CLD (n = 350)
<i>LiBASys assay</i>		
AFP ng/ml, median (range)	43.2 (0.8 - 1054347)	1.2 (0.8 - 1767)
AFP-L3 %, median (range)	1.3 (0.5 - 94.5)	0.5 (0.5 - 16.5)
<i>μ-TAS assay</i>		
AFP ng/ml, median (range)	51.1 (1.1-921613)	2.8 (0.3 - 1649)
AFP-L3 %, median (range)	9.2 (0.5 - 97.0)	0.5 (0.5 - 17.3)

1) AFP、AFP-L3とも両測定法で良好な相関性を示したが、AFP-L3については20%以下の測定低値域では相関性が低く、 μ -TAS測定値がLiBASys測定値より高値を示す傾向があった(図1)。

2) ROC曲線下面積は μ -TAS AFP-L3が0.858、LiBASys AFP-L3は0.744であった(図2)。

3) 3つのCut off値を設定した際の μ -TAS法とLiBASys法におけるAFP-L3の感度・特異度・正診率を表3Aに示す。特に、Cut off値を7%とした場合、感度/特異度/正診率は μ -TAS AFP-L3では60.0%/90.3%/76.4%であり、LiBASys AFP-L3の40.0%/99.1%/72.1%と比較し、高い特異度を維持しつつ感

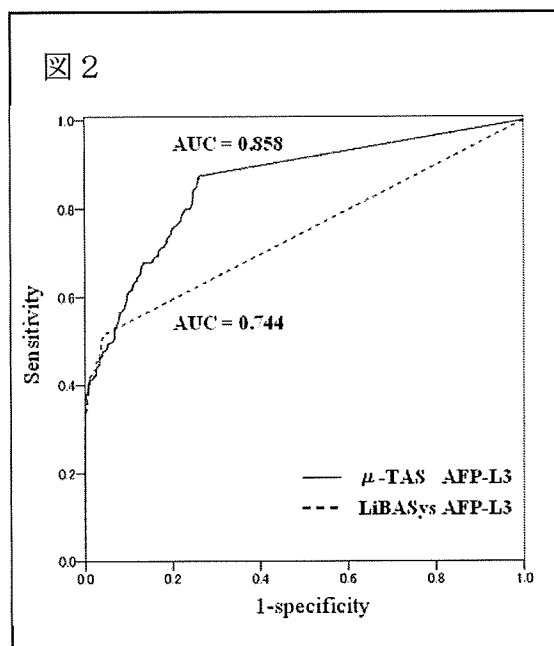
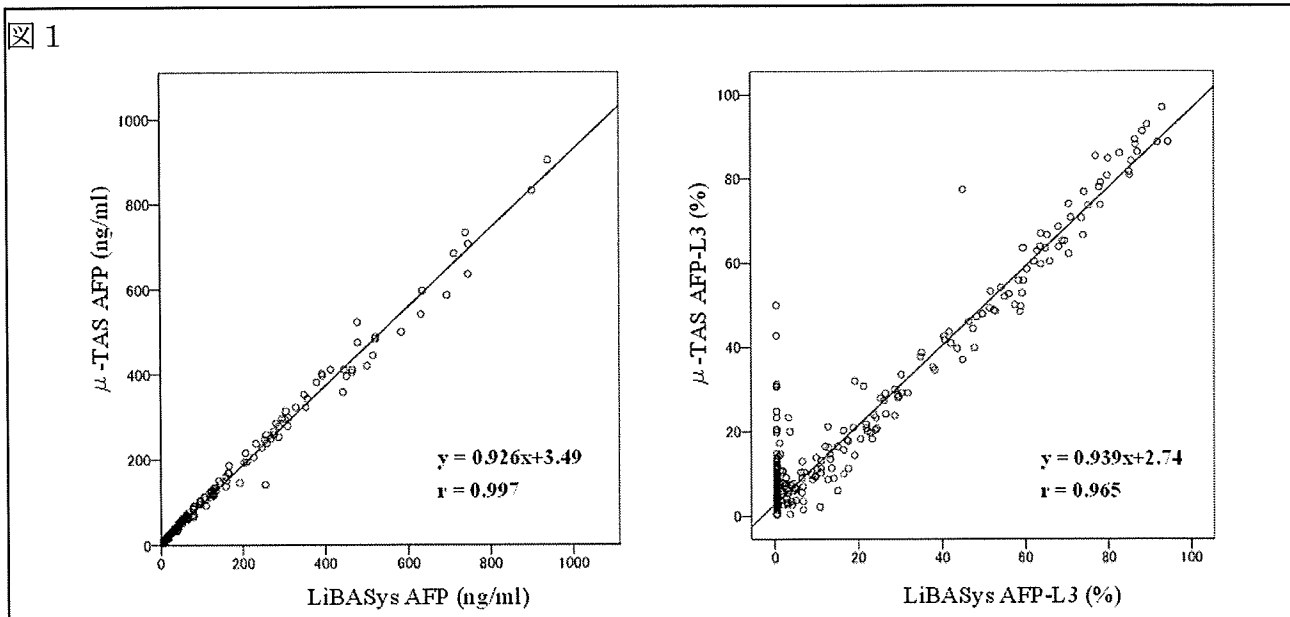


表 3

(A)

	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
LiBASys AFP-L3	1%	50.8	95.7	75.2
	7%	40.0	99.1	72.1
	10%	39.3	99.4	71.5
μ-TAS AFP-L3	1%	90.0	73.7	80.0
	7%	60.0	90.3	76.4
	10%	47.5	96.0	73.8
μ-TAS AFP	200ng/ml	33.6	98.0	68.5

(B)

	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
LiBASys AFP-L3	1%	5.8	99.4	74.0
	7%	4.1	100	74.0
	10%	4.1	100	74.0
μ-TAS AFP-L3	1%	70.2	79.1	76.7
	7%	41.3	91.4	77.9
	10%	22.3	96.6	76.5

度の向上が確認された。AFP 30ng/ml 未満の低濃度 AFP 領域における μ-TAS 法と LiBASys 法の AFP-L3 測定値を図 3 に示す。AFP 30ng/ml 未満の低濃度 AFP 領域における診断感度は LiBASys AFP-L3 の 4.1%に対し、μ-TAS AFP-L3 は 41.3%と大幅な上昇が確認された (表 3B)。

(Cut off 値; 7%)を μ-TAS 法と LiBASys 法と比較した結果、μ-TAS/LiBASys: stage I、44.2%/16.3%; stage II、52.9%/37.5%; stage III、66.4%/44.5%; stage IV、82.8%/65.5%と全腫瘍進展度で μ-TAS AFP-L3 の陽性率が上昇しており、特に stage I 早期腫瘍進展例で顕著であった (図 4)。

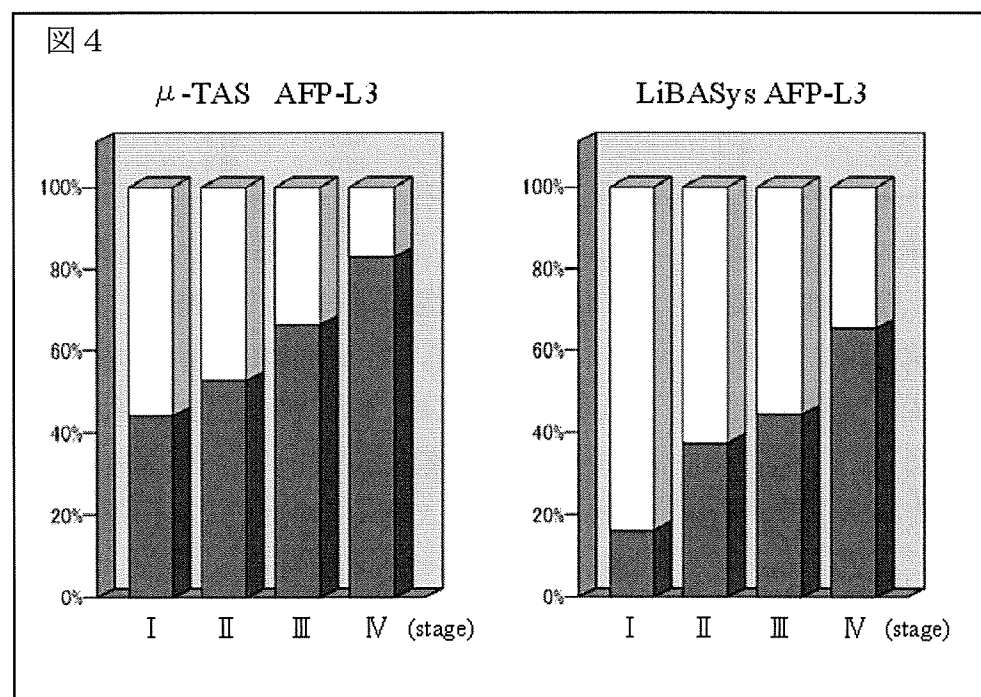
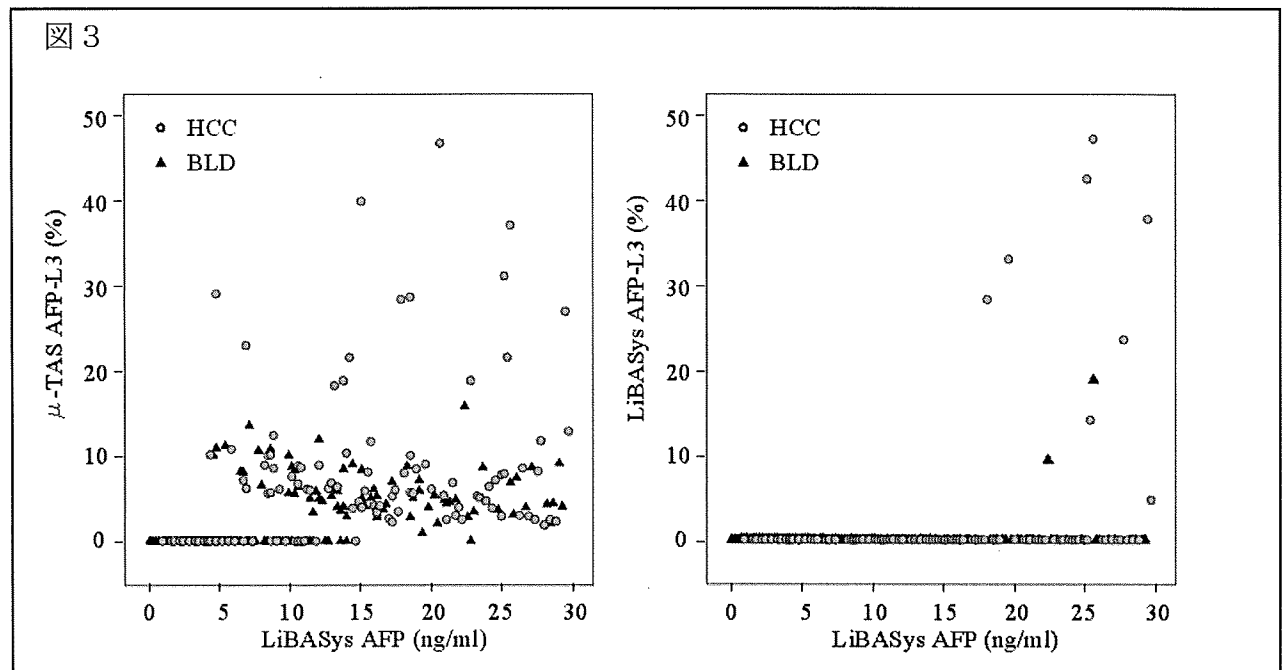
4) 腫瘍進展度別における AFP-L3 陽性率

5) μ-TAS AFP-L3 (Cut off 値; 7%)は良好に肝癌患者の生命予後を層別化した

($p < 0.001$) (図 5A)。肝癌患者の生命予後に影響する因子を Cox 比例ハザードモデルで解析した結果、 μ -TAS AFP-L3 は有意に独立した予後規定因子 ($p = 0.021$) であることを確認した (表 4)。

D. 考察

フコシル化 AFP (AFP-L3) は肝細胞癌 (HCC) で特異的に上昇し、HCC のスクリーニングおよび予後予測に用いられている。我々は以前より、HCC 患者における治療前および治療後 AFP-L3 測定の臨床的意義を報告してきた (Cancer, 83: 2076-82, 1998,



Hepatol Res, 23:287-295, 2002, 27:
280-288, 2003, 厚生労働科学研究費肝炎等
緊急対策研究平成 17~19 年度研究報告)。
更に、生命予後予測因子としての AFP-L3 は、
AFP 濃度高値 HCC 患者群よりも AFP 濃度低値
群において、より重要であることを確認し
ている。(Hepatol Res, 37:914-22, 2007)。
この知見は、臨床で遭遇する総 AFP 濃度低
値 HCC 患者症例に対する AFP-L3 の正確な
評価の必要性を示すものである。

今回、AFP-L3 の新しい高感度測定法である
 μ -TAS 法 (Micro-total analysis system ;
Wako 純薬工業株式会社) の臨床的有用性に
ついて従来法 (LiBASys 法) と比較検討した。
結果、従来法の LiBASys AFP-L3 測定法に比
較し、特異度を維持しつつ HCC 診断感度を
上げることが可能であり、特に、AFP 30ng/ml
未満の低濃度 AFP 領域における大幅な診断
感度の上昇が確認された。また、腫瘍進展
度別 AFP-L3 陽性率の検討でも、全ての腫瘍
進展度で LiBASys AFP-L3 に比し、 μ -TAS
AFP-L3 の陽性率が上昇しており、特に stage
I 早期腫瘍進展例で顕著であった。

更に、 μ -TAS AFP-L3 は、従来法である

LiBASys AFP-L3 同様、良好に HCC 患者の
生命予後を層別化し、独立した有意な予後
規定因子であることが確認された。

これまでの測定法である LiBASys AFP-L3 測
定法では、総 AFP 濃度が低い場合は AFP-L3
の測定は困難であり、AFP-L3 の正確な評価
がなされてない症例も存在していたと予想
される。今後、 μ -TAS AFP-L3 を測定する

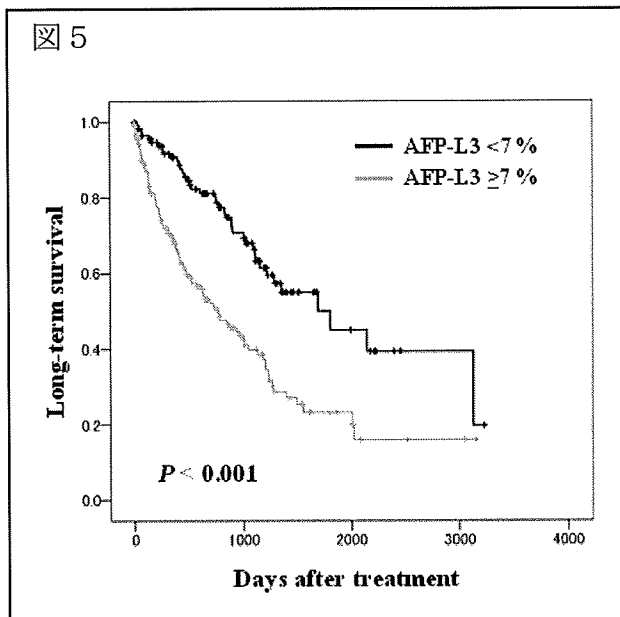


表 4

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Age (years)	1.021 (0.997 - 1.046)	0.081
Gender (Female / Male)	0.759 (0.484 - 1.189)	0.229
HBsAg (negative / positive)	1.401 (0.712 - 2.759)	0.329
Anti-HCV (negative / positive)	0.916 (0.505 - 1.663)	0.774
Alcoholic abuse (no / yes)	0.740 (0.347 - 1.601)	0.451
Child-Pugh class (A / B, C)	2.269 (1.509 - 3.410)	<0.001
Log AFP ng/ml	1.310 (1.102 - 1.558)	0.002
μ -TAS AFP-L3 (<7 / ≥7)	1.673 (1.079 - 2.594)	0.021
Log DCP AU/ml	1.220 (0.970 - 1.534)	0.089
Maximum tumor size (mm)	1.007 (0.994 - 1.012)	0.511
Tumor number (single / multiple)	2.297 (1.393 - 3.787)	0.001
Vessel invasion (negative / positive)	2.654 (1.265 - 5.566)	0.010
Treatment (hepatic resection / RFA, PEI, TACE, TAI)	1.739 (1.093 - 2.767)	0.019

ことにより、より多くの HCC 患者の AFP-L3 の正確な評価が可能となり、HCC 患者の早期診断と予後予測、治療効果の正確な判定に大きく貢献できると予想される。

E. 結論

μ -TAS AFP-L3 測定法は従来法 (LiBASys) に比較し、特異度を維持しつつ HCC 診断感度を上げることが可能であり、特に、AFP 30ng/ml 未満の低濃度 AFP 症例、および早期腫瘍進展症例における大幅な診断感度の上昇が確認された。更に、良好に HCC 患者の生命予後を層別化し、独立した有意な予後規定因子であることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, Aoyagi Y. Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 14;15(2):231-9.
2. Kurita S, Ohkoshi S, Yano M, Yamazaki K, Suzuki K, Aoki YH, Matsuda Y, Wakai T, Shirai Y, Ichida T, Aoyagi Y. Progression of hypermethylation of the p16 (INK4A) gene from normal liver to nontumorous liver and hepatocellular carcinoma: an evaluation using quantitative PCR analysis. *Dig Dis Sci.* 2009 Jan;54(1):80-8.
3. Suda T, Kamimura K, Kubota T, Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Aoyagi Y, Liu D. Progress toward liver-based gene therapy. *Hepatol Res.* 2009 Apr;39(4):325-40.
4. Takahashi T, Koike T, Hashimoto S, Miura T, Nakamura J, Yamada S, Miura T, Yanagi M, Yamazaki K, Okoshi S, Aoyagi Y. A case of lamivudine-sensitive de novo acute hepatitis B induced by rutuximab with the CHOP regimen for diffuse large B cell lymphoma. *Hepatol Int* Mar;3(1):316-22. 2009.
5. Tamura Y Yamagiwa S, Aoki Y, Kurita S, Suda T, Ohkoshi S, Nomoto M, Aoyagi Y. Serum alpha-fetoprotein levels during and after interferon therapy and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2009 Nov; 54(11):2530-7.
6. Sato M, Takamura M, Sato Y, Yokoyama H, Nozawa Y, Masui Y, Miida H, Hashimoto T, Ito M, Aoyagi Y. Drug-induced acute pancreatitis associated with 22-oxacalcitriol ointment for treatment of psoriasis. *JOP.* 2009 Mar 18;10(3):336-7.
7. Yano M, Ikeda M, Abe KI, Kawai Y, Kuroki M, Mori K, Dansako H, Ariumi Y, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Kato N. Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated

- kinase. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):678-88.
8. Tsuchiya A, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Matsuda Y, Sato Y, Nomoto M, Ichida T, Aoyagi Y. Clinicopathological analysis of CD133(+) and NCAM(+) human hepatic stem/progenitor cells in damaged livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatol Res*. 2009 Nov;39(11):1080-90.
9. Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka T, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Dig Dis Sci*. 2009 in press.
10. Shoji T, Higuchi M, Kondo R, Takahashi M, Oie M, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Identification of a novel motif responsible for the distinctive transforming activity of human T-cell leukemia virus (HTLV) type 1 Tax1 protein from HTLV-2 Tax2. *Retrovirology* 2009, 6:83doi:10.1186/1742-4690-6-83 Published: 17 September 2009.
11. Yoshikawa S, Zen Y, Fujii T, Sato Y, Ohta T, Aoyagi Y, Nakanuma Y. Characterization of CD133+ parenchymal cells in the liver: histology and culture. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 21;15(39):4896-906.
12. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; The Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 30. [Epub ahead of print]
13. Takamura M, Yamagiwa S, Wakai T, Tamura Y, Kamimura H, Kato T, Tsuchiya A, Matsuda Y, Shirai Y, Ichida T, Ajioka Y, Aoyagi Y. Loss of liver-intestine cadherin in human intrahepatic cholangiocarcinoma promotes angiogenesis by up-regulating metal-responsive transcription factor-1 and placental growth factor. *Int J Oncol*. 2010 Jan;36(1):245-54.
14. Korita P, Wakai T, Shirai Y, Matsuda Y, Sakata J, Takamura M, Yano M, Sanpei A, Aoyagi Y, Hatakeyama K, Ajioka Y. Multidrug resistance-associated protein 2 determines the efficacy of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 2010 in press.
2. 学会発表
田村 康、須田剛士、青柳 豊：肝細胞癌診断、予後予測における高感度 AFP-L3 測定法の臨床的有用性、JDDW、2009.10.14.
H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝臓早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発

研究分担者 田中 博（東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部 教授）

研究要旨 肝細胞癌治療切除症例に対し、術後 1 年以内再発の危険因子について臨床病理学的に解析した。また、癌部・非癌部における遺伝子発現をマイクロアレイにより網羅的に解析した。遺伝子発現パターンを用いた場合では、臨床病理因子よりも高い再発予測精度を示した。特に、肉眼的門脈侵襲を認めない症例に対しては、非癌部の 7 遺伝子の発現パターンで感度 91%、特異度 96%、AUC=0.98 と高い予測精度が得られた。

A.研究目的

肝細胞癌の早期再発は患者予後の規定因子として重要であるが、非癌部の分子生物学的意義には不明な点が多い。本研究では肝細胞癌の早期再発について癌部および非癌部の網羅的遺伝子発現パターンの解析を行った。

B.研究方法

肝細胞癌治療切除症例を用いて、術後 1 年以内再発の危険因子について臨床病理学的に解析した。また、癌部および非癌部における遺伝子発現をマイクロアレイ法により網羅的に解析し、臨床病理学的因子との比較検討を行った。

最適診断遺伝子セットの選定する際、まずログランク検定により無再発期間に関連する遺伝子群の抽出を行った。その後、選択された遺伝子群の最適な組み合わせを、機械学習法の一つであるブースティング法を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京医科歯科大学 倫理審査委員会（承認番号 70）に基づき実施した。

C.研究概要

肝細胞癌の早期再発における危険因子として、Cox 比例ハザードモデルを用いた

多変量解析の結果、臨床因子では低アルブミン血症($p=0.010$ 、Wald 検定)、HCV 感染 ($p=0.015$)、病理因子では vp ($p=0.007$) が検出された。また、非癌部の遺伝子発現パターンから 6 遺伝子セットを抽出した場合の早期再発予測は、癌部から同様に 6 遺伝子セットを抽出した場合とほぼ同等であり、臨床病理因子を用いた場合よりも高い予測精度を示した。一方、肉眼的門脈侵襲を認めない症例に限定して解析を行ったところ、臨床因子では低アルブミン血症($p=0.004$)、HBV 感染($p=0.018$)、HCV 感染($p=0.023$)が早期再発危険因子として検出された。病理因子では vp が $p=0.128$ などとなり、いずれの因子にも有意差が認められなかった。また、遺伝子発現パターンは癌部よりも非癌部で有意な発現差を認めた。特に、非癌部の 7 遺伝子を抽出して早期再発予測を行ったところ、感度 90.9%、特異度 96.0%、AUC=0.976 となり、極めて高い予測精度を示した。

D.考察

肝細胞癌の早期再発は門脈侵襲が寄与するが、肉眼的門脈侵襲陰性例に限ると非癌部の遺伝子発現パターンが重要であり、

多中心性発癌を促す分子生物学的基盤が示唆された。

E.結論

多中心性発癌を予測する 7 遺伝子は、super high risk group を特定するスクリーニング法としても重要である可能性があり、今後独立症例を用いたバリデーションなど、さらなる解析を要する。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

1. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular-invasion-negative hepatocellular carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2009;208:368-374.

2. Yasen M, Mizushima H, Mogushi K, Obulhasim G, Miyaguchi K, Inoue K, Nakahara I, Ohta T, Aihara A, Tanaka S, Arii S, Tanaka H. Expression of Aurora B and alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and adjacent tissue. *Cancer Sci.* 2009;100:472-480.

3. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery* (in press).

4. Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y,

Watanabe T, Chen CH, Kakinuma S, Tsuchiya K, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells. *J Gastroenterol.* (in press)

5. Tsubota A, Mogushi K, Nariai K, Tanaka H, Tada N. IQGAP1 and vimentin may be key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis.* (in press)

6. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Mutations in the Interferon Sensitivity Determining Region and virological response to combination therapy with Pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J Gastroenterol.* (in press)

2.学会発表

なし

H.知的財産の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発

研究分担者 森安史典（東京医科大学 消化器内科 教授）

研究要旨 EOB-MRI 肝細胞相で低信号、且つ CTHA にて非多血性を呈し経過観察可能であった 69 結節の血流変化を検討した。経過観察中 20 結節・29%に多血化を認めた。多血化結節は非多血化結節より腫瘍径が大きい傾向があり、多血化結節に於いては腫瘍径が大きい程動脈血流獲得までの期間が短い傾向にあった。EOB-MRI 肝細胞相は肝細胞癌の多段階発育初期より捉えられることが可能であると考えられる。門脈血を有する腫瘍も EOB-MRI 肝細胞相では低信号を呈し、その内多くのものは肝細胞癌である。

A.研究目的

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) における造影 20 分後の肝細胞相で低信号を呈する乏血性肝細胞性腫瘍の血流変化を経過観察し、検討することを目的とした。

B.研究方法

対象は 2008 年 1 月から 2009 年 1 月までの間に EOB-MRI にて低信号を呈し、且つ同時期に施行した CTHA にて非多血性を呈し経過観察可能であった 33 症例、69 結節である。平均年齢 69.9±7.3 歳、男女比 20:13、平均腫瘍径 11.0±5.7mm、平均観察期間は 44.5±17.2 週、背景肝の内訳は HCV 23 例、HBV 7 例、Alcohol 3 例であった。69 結節の血流変化を各種画像検査にて follow した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究はヘルシンキ宣言を遵守して実施している。さらに、担当医師は本試験実施に際し、試験内容について被験者本人に十分説明し、本試験への参加について、被験者本人の自由意志による同意を文書で得ている。

C.研究概要

乏血性肝腫瘍の内訳は CTHA/CTAP にて iso/iso28 結節(40.6%)、hypo/iso19 結節(27.5%)、iso/hypo14 結節(20.3%)、hypo/hypo8 結節(11.6%)。経過観察中に 20 結節(29.0%)が多血化を来し hypo/iso 結節から 7 結節(36.8%)、iso/hypo 結節から 8 結節(57.1%)、hypo/hypo 結節から 5 結節(62.5%)であり、iso/iso 結節からの多血化はみられなかった。多血化結節と非多血化結節の平均腫瘍径は 13.7±7.6mm、9.9±4.4mm(p=0.04)であり多血化結節において有意に腫瘍径が大きかった。また多血化結節に於いては、腫瘍径が大きい程動脈血流獲得までの期間が有意に短かった(p<0.05)。

D.考察

2008 年 1 月から 2009 年 3 月まで乏血性腫瘍に対し経皮針生検を施行可能であった結節は 31 結節あり、内 5 結節が Dysplastic nodule である以外は全て肝細胞癌であった。EOB-MRI 肝細胞相は肝細胞癌の多段階発育を初期より捉えることが可能であると考えられ、今後は乏血性肝細胞癌の取り扱いを検討する必要がある。

る。

E.結論

以前は Dysplastic nodule とされてきた門脈血を有する腫瘍も EOB-MRI 肝細胞相では低信号を呈し、その内多くのものは肝細胞癌である。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

1. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Doi K. Computer-aided diagnosis of focal liver lesions by use of physicians' subjective classification of echogenic. patterns in baseline and contrast-enhanced ultrasonography. *Acad Radiol*.2009 (16) : 401-11

2. Liu GJ, Xu HX, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Lu MD, Moriyasu F. Does the echogenicity of focal liver lesions on baseline gray-scale ultrasound interfere with the diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound? *Eur Radiol*.2009(19)1214-22.

3. Moriyasu F, Itoh K.. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol*.2009;(193)86-95.

4. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Saito K, Doi K. Improved detection of hepatic metastases with contrast-enhanced low mechanical-index pulse inversion ultrasonography during the liver-specific phase of sonazoid: observer performance study with JAFROC analysis. *Acad Radiol*.2009;(16)798-809.

5. Saito K, Sugimoto K, Nishio R, Araki Y, Moriyasu F, Kakizaki D, Tokuyue K.

Perfusion study of liver lesions with superparamagnetic iron oxide:distinguishing hepatocellular carcinoma from focal nodular hyperplasia. *Clin Imaging*.2009(33)447-53.

6. Liu GJ, Moriyasu F, Hirokawa T, Rexiati M, Yamada M, Imai Y. Expression of heat shock protein 70 in rabbit liver after contrast-enhanced ultrasound and radiofrequency ablation. *Ultrasound Med Biol*.2009(36)78-85.

7. 今井康晴, 森安史典. 肝癌の診断 画像診断 超音波検査(US) 血流動態診断 造影超音波検査. *日本臨床*.2009(67)317-321.

8. 山田昌彦, 森安史典. 肝癌の診断 画像診断 超音波検査(US) 血流動態診断 三次元(3D)、四次元(4D)超音波画像. *日本臨床*.2009(67)327-331.

9. 山田昌彦, 佐野隆友, 森安史典. 4D 超音波による肝癌の診断と RFA の治療ガイドおよび効果判定. *消化器科*.2009(48)475-481.

10. 木尼熱熱夏提, 廣川富彦, 劉広健, 森安史典. Phagocytosis of Ultrasound Contrast Agents and Diagnostic Low Intensity Insonation Increased the Expression of Heat Shock Protein 70 in Kupffer cells. *東京医科大学雑誌*.2009(67)169-175.

11. 吉村宜高, 齋藤和博, 高良憲一, 長谷川大輔, 柿崎大, 徳植公一, 荒木洋一, 勝山宏章, 佐々木一良, 杉本勝俊, 目時亮, 森安史典. MR 造影剤の最新動向 Gd-EOB-DTPA のその後の評価. *INNERVISION*.2009(24)2-4.

12. 中村洋典, 山田昌彦, 村嶋英学, 市村

茂輝, 平良淳一, 杉本勝俊, 目時亮, 古市好宏, 今井康晴, 中村郁夫, 森安史典. ラジオ波焼灼療法における治療支援システムとしての Reference Image Viewer の有用性. *東京医科大学雑誌*. 2009(67)334-340.

13. 嶺喜隆, 木原朝彦, 小畑秀明, 山田昌彦, 森安史典. 4D 超音波画像の逐次的位置合わせによるラジオ波焼灼治療ナビゲーションの試み. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY*. 2009(27)1-10.

14. 今井康晴, 佐野隆友, 村嶋英学, 宮田祐樹, 市村茂輝, 平良淳一, 目時亮, 古市好宏, 山田昌彦, 中村郁夫, 森安史典. 肝疾患におけるソナゾイド造影超音波の検査条件 東京医科大学消化器内科における APLIO による肝腫瘍性病変のソナゾイド造影超音波. *Rad Fan*. 2009(7)83-84.

2.学会発表

EOB-MRI で検出された乏血性肝細胞癌の血流と臨床経過 (JDDW2009 第 13 回日本肝臓学会大会) 乏血性肝細胞癌における EOB-MRI の有用性 (第 45 回日本肝癌研究会) EOB-MRI で検出された乏血性肝細胞癌の血流と臨床経過 (第 2 回東京神奈川肝がん研究会)

H.知的財産の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業、肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発）
分担研究報告書

肝細胞癌に対する肝切除症例における alpha-fetoprotein (AFP) と
des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) 測定の意義

研究分担者 川崎誠治 順天堂大学肝胆膵外科 教授

研究要旨：肝細胞癌（HCC）肝切除症例 714 例において、AFP および DCP 測定の意義を検討した。これらの術前値、および術後 6 ヶ月時点での無再発症例の値から ROC 曲線を作成して AUROC を比較すると、DCP の方が AFP よりも単独のマーカーとしてすぐれていた。ただしこれらのマーカー値には相関はなく相補的なマーカーであると考えられるため臨床では両者の同時測定が望ましいと考えられた。また ROC 上からはこれら両者のカットオフ値は現行の値 (AFP: 20ng/ml、DCP : 40mAU/ml) よりもより低い値が望ましいという結果であった。両者とも脈管侵襲、肝内転移や、低分化肝癌等、肝癌の進展あるいは予後不良の指標となる病理組織学的因子の存在時に上昇していたが、いずれかのマーカーが特定の指標と特異的な関連を示している所見はなかった。再発時のマーカー値は切除後早期再発症例では双方の術前マーカー値と強い相関を示したが、晩期再発症例になるにつれて相関が認められなくなり、病因的な関連を示唆する所見であった。

A. 研究目的

HCC には AFP と DCP の二つのマーカーがあることが知られているが、それぞれのマーカーとしての優劣については一致した見解はない。また腫瘍マーカーにはスクリーニング以外に、治療効果の判定の指標、予後因子となる病理組織学的因子の代替マーカー、再発の予知因子としての役割があるが、HCC について詳細な検討は今までされてきていない。本研究では、AFP と DCP のこれらの側面に注目して、HCC 肝切除症例を対象として AFP と DCP の役割について検討した。

B. 研究方法

HCC 根治肝切除症例 714 例を対象とした。AFP と DCP 値は切除前 1 週間と術後は毎月測定し、再発の診断は超音波検査（毎月測定）と dynamic CT 検査（毎半年測定）によって行った。検討項目は以下の通りである。

1) AFP と DCP の HCC に対する診断能を以下の方法により評価した。714 例の術前のマーカー値を HCC を有する症例のマーカー値と定義し、これら症例のうち術後 6 ヶ月の時点で再発がないことが確認されている 490 例のこの時点でのマーカー値を HCC のない症例のマーカー値と定義した。これらより様々なカットオフ値に対する感度・特

異度を求め、これらから ROC 曲線を作成して、さらに ROC 曲線下面積(AUROC)を計算して診断能を比較した。さらに術後 6ヶ月時点で再発がないことが確認されている 490 例について術前と術後 6ヶ月のマーカー値の変化を症例毎に検討し、担癌から完全緩解への状態の変化がマーカー値に反映されているかを検討した。2) AFP と DCP の相関を全 714 例の術前値を比較して検討した。3) HCC の病理組織学的指標とマーカー値との関連を調べ、これらのマーカーが病理組織学的な予後因子の特異的な代替マーカーとなり得るか、について検討した。4) 再発同定時のマーカー値と術前値の関連を調べ、HCC 再発の病因(転移か多中心性発生か)の推定にマーカー値の測定が有用であるかについて検討した。

倫理面への配慮: retrospective cohort study であり、施設の規定に従い診療科のホームページにこれら研究についての包括的な記載をしている。各人からの同意の取得は必要ない。

C. 研究概要

1) HCC 全 714 例の術前の AFP 値および DCP 値 (median [inter-quartile range]) は、それぞれ 22.0 (7.0-195.0) ng/ml および 55.0 (20.0-443.0) mAU/ml であり、術後 6ヶ月に再発を認めなかった 490 例での AFP 値および DCP 値は 5.0 (3.0-9.0) ng/ml および 11.0 (10.0-15.0) mAU/ml であった。AFP 値 11, 20, 200 (ng/ml) に対応する感度/

特異度 (%) は、64.9/82.9、51.3/90.8、24.7/99.0 であり、一方 DCP 値 20, 40, 125 (mAU/ml) に対応する感度/特異度 (%) は、73.4/94.7、55.9/99.8、39.1/100.0 であった。術後 6ヶ月で再発のない 490 例について、AFP 値 (20ng/ml)、DCP 値 (40mAU/ml) 値をカットオフ値としてマーカー値陰陽性の変化を検討すると、術前 AFP 陰性 (261/490 例) 症例および術前 DCP 陰性 (244/490 例) 症例とも、全例術後もマーカー値陰性であった。一方 AFP 陽性症例 (229/490 例) のうち 45 例 (19.7%) が術後も AFP 陽性であった。DCP 陽性症例 (246/490 例) のうち術後も陽性であった症例は 1 例 (0.4%) であった。2) HCC 全 714 例の AFP 値と DCP 値の Spearman 相関係数 (r_s) は 0.23 であった。3) AFP 値と病理組織学的因子との関係は以下の通りであった。腫瘍径 ($r_s=0.19$)、被膜浸潤 ($p<0.01$)、脈管侵襲 ($p<0.0001$)、肝内転移 ($p<0.001$)、腫瘍の分化度 ($p<0.0001$)。一方 DCP 値と病理組織学的因子との関係は、腫瘍径 ($r_s=0.51$)、被膜浸潤 ($p=0.21$)、脈管侵襲 ($p<0.0001$)、肝内転移 ($p<0.0001$)、腫瘍の分化度 ($p<0.0001$) であった。4) 術後 6ヶ月以内、7-12 月、13-24 月、25 月以降に再発を認めた症例はそれぞれ 190 例、70 例、70 例、114 例であった。これらの群別に術前マーカー値と再発時のマーカー値との相関 (r_s) を検討すると AFP 値は 0.78, 0.52, 0.50, および 0.31 であり、一方 DCP 値は

0.49, 0.35, 0.25, 0.30であった。

D. 考察

単一のマーカーとして検討した場合、全体としての診断能は DCP が AFP よりすぐれていた。さらに ROC 曲線上から検討した感度・特異度の特質からは、現行のカットオフ値 (AFP:20ng/ml、DCP:40mAU/ml) よりも両者ともさらに低い値が望ましいという結果であった。現行のカットオフ値で検討した場合に治療効果の判定という観点からは、術後の完全緩解時に高い疑陽性率が生じることが AFP の HCC に対するマーカーとしての欠点と考えられた。ただし AFP と DCP は相互の関連がなく独立しており、その意味で相補的なマーカーであり両者の同時測定は臨床上重要であると考えられた。DCP は AFP よりもより腫瘍径と強い相関を示した。他の病理組織学的予後因子 (被膜浸潤、脈管侵襲、肝内転移、低分化 HCC) とは AFP、DCP とも全体として相関を示したが、どちらかのマーカーが特定の指標に特異的に強い相関を示すという結果ではなかった。再発時のマーカー値と初回切除時のマーカー値の関連は、再発時期が早期であると強い相関を示すが、晩期になるにつれて弱くなる傾向にあり、早期再発は転移によるものが中心であり、晩期再発になるにつれ異時多中心性発生の頻度が増えてくることを疫学的に示した結果と考えられた。

E. 結論

HCC に対する単一の腫瘍マーカーとしては DCP が AFP よりすぐれているが、両者は相補的であり、診療上は同時測定が望ましい。両者とも癌の進展に伴い上昇し、その意味で癌の成長または予後不良因子の代替因子となるが、特定の病理組織学的因子に対する特異的な指標ではない。再発時のマーカー値は再発様式を推定する傍証として使える可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.Koga H, Ishizaki Y, fujimura J, Okazaki T, Fujiwara N, Lane GJ, Shimizu T, Yamataka A, Kawasaki S. Complete resection of hepatoblastoma originating in the caudate lobe: case report and literature of review. *Pediatr Surg Int*, 25(11);1017-1020,2009.
2. Shibata N, Shimazaki H, Sano N, Kawasaki S, Arai H. Psychiatric and psychological outcomes of Japanese living donors following liver transplantation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 63(4); 583-585,2009.
3. Chiah-Yang Chai, Ishizaki Y, Fukumura Y, Kawasaki S. Pyogenic liver abscess complicating early bile duct carcinoma in the middle bile duct: a rare presentation. *Internal Med*, 48;

325-327,2009.

4. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K; Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation*, 88(1); 110-114,2009.

5. 石崎陽一、川崎誠治. 消化器癌 診断・治療のすべて: 肝細胞癌 治療の実際. *消化器外科*, 32(5); 830-837,2009.

6. 石崎陽一、川崎誠治. がん診療 update: 主要症候・検査所見から診断へのアプローチ 黄疸. *日本医師会雑誌*. 138(1); 77-78,2009.

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む。) なし。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発

研究分担者 角谷 眞澄（信州大学 画像医学講座 教授）

研究要旨 新しい診断法・診断機器により、臨床に有用な肝癌早期発見システムの構築を目的とした研究である。具体的には、画像（細胞外液性造影剤および胆道排泄性造影剤を用いた造影 MRI や動注 CT）と病理組織所見との対比および画像による経過観察を行うことで悪性度との関連性を推察し、新しい肝細胞癌の診断基準あるいはアルゴリズムを作成する。

A. 研究目的

年間約 4 万人が死亡している肝疾患は我が国の国民病であり、その多くがウイルス慢性肝障害を基盤とすかど 7 肝細胞癌（肝癌）である。高度危険群が明らかになりつつあるが、適切な治療時期を失した患者も多く、より精緻で効率の良い早期診断法の開発が喫緊の課題である。新しい画像診断法・診断機器により臨床に有用な肝癌早期発見システムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

1. 磁気共鳴診断法 (MRI) 拡散強調像の信号強度と肝硬変に伴う結節性病変の悪性度との関連を手術・生検標本における組織所見と対比する。その結果から、早期肝細胞癌診断における診断的意義を検討する。

2. MRI における新しい肝胆道系造影剤 (EOB) による造影所見と手術・生検所見を対比し、肝硬変に伴う肝細胞性結節の悪性度との関連を検討する。その結果から、早期肝細胞癌診断における EOB の診断的意義を検討する。

3. 手術・生検で確認された早期肝細胞癌・肝細胞癌の診断能（検出能および質

的診断能）を超音波検査（造影超音波検査を含む）、dynamic CT、従来の MRI（T1 強調像、T2 強調像、dynamic MRI）、動注 CT（経動脈性門脈造影下 CT:CTAP、肝動脈造影下 CT:CTHA）と上記の新しい MRI 診断法との間で比較する。

4. 非組織診断例では、経過観察（一年以上）と画像所見の組み合わせによる臨床診断をゴールドスタンダードとして、3 の検討を行う。

5. これらの検査はすべてを行う必要はない。MRI の新しい診断法が施行された前後一ヶ月以内に行われた画像診断法を比較検討の対象とする。

6. 画像所見の解析は各施設の複数の専門家（少なくとも 1 名は放射線科専門医）で行いそれを基本的に採用するが、必要に応じて本プロジェクトにおける専門家で総合的に判定する。

C. 研究概要

1. 多施設から多数の症例登録があったが撮像条件が施設間でかなりの違いがあった。そこで、画像評価の均一化のため、評価方法を模索した。当初、スライドファイルで評価する予定であったが、画像の表示条件が各施設で大きく異なってい