

2. 鳥村拓司, 佐田通夫. 肝・胆道系症候群 (第2版) - その他の肝・胆道系疾患を含めて - II. 肝臓編 (下) VIII 肝細胞癌 肝細胞癌の類似病変 (肝細胞の結節性病変) 肝細胞腺腫. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2010; 14: 154-158.
 3. 黒松亮子, 隈部 力, 佐田通夫. 6) 硬化型肝細胞癌. 見逃し、誤りを防ぐ! 肝・胆・膵癌画像診断アトラス 2010; 118-124.
 4. Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. Clin Chim Acta 2010; 412: 152-158.
- 2) 学会発表
1. 黒松亮子, 田中正俊, 佐田通夫. 過去 14 年間における肝癌の予後改善と集学的治療. 第 96 回日本消化器病学会総会, 新潟, 2010 年 4 月 22 日. 日本消化器病学会雑誌 2010; 107(Suppl.):A121.
 2. 高田晃男, 黒松亮子, 住江修治, 中野聖士, 佐谷 学, 東南辰幸, 中島 収, 鳥村拓司, 佐田通夫. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞造影相を中心とした肝細胞癌診断能の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 05 月 27 日. 肝臓 2010; 51(Suppl.1):A84.
 3. 岩本英希, 鳥村拓司, 中村 徹, 黒木淳一, 新関 敬, 相野 一, 黒松亮子, 高田晃男, 住江修治, 佐谷 学, 中野聖士, 矢野博久, 上野隆登, 佐田通夫. 肝細胞癌における TS-1 を用いたメトロニックケモセラピーの検討と Vandetanib 併用による作用増強効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 05 月 27 日. 肝臓 2010; 51(Suppl.1):A164.
 4. 黒木淳一, 鳥村拓司, 岩本英希, 相野 一, 新関 敬, 永松洋明, 福嶋博文, 矢野洋一, 田尻能祥, 黒松亮子, 佐田通夫. 門脈腫瘍栓を伴わない多発肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術と肝動注化学療法の前向き比較試験 - 多施設共同試験 -. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51(Suppl.1):A183.
 5. 佐谷 学, 中野聖士, 住江修治, 高田晃男, 黒松亮子, 鳥村拓司, 佐田通夫. 小肝細胞癌における従来法と高感度 AFP-L3% 測定の有用性に関する検討. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51(Suppl.1):A202.
 6. 黒松亮子, 高田晃男, 住江修治, 中野聖士, 佐谷 学, 鳥村拓司, 佐田通夫. HCV 陽性小肝癌治療後 3 年以上無再発症例の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51(Suppl.1):A315.
 7. 中野聖士, 黒松亮子, 高田晃男, 住江修治, 佐谷 学, 鳥村拓司, 上野隆登, 佐田通夫. 悪性リンパ腫の肝病変における造影超音波検査の特徴. 日本超音波医学会 (第 83 回学術集会), 京都, 2010 年 5 月 29 日. 超音波医学 2010; 37(Suppl.):S498.
 8. 高田晃男, 黒松亮子, 東南辰幸, 中島 収, 住江修治, 佐谷 学, 中野聖士, 鳥村拓司, 佐田通夫. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞造影相を中心とした小肝細胞癌診断の有効性の検討 (病理組織診断との) 対比. 第 46 回日本肝臓研究会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
 9. 高田晃男, 黒松亮子, 東南辰幸, 中島 収, 住江修治, 佐谷 学, 中野聖士, 鳥村拓司, 佐田通夫. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で早期濃染のない結節を肝腫瘍生検にて病理診断後、経過観察をしている結節の検討. JDDW (第 14 回日本肝臓学会大会), 横浜, 2010 年 10 月 13 日. 肝臓 2010; 51(Suppl.2):A563.
 10. 住江修治, 黒松亮子, 中島 収, 奥田康司, 高田晃男, 中野聖士, 佐谷 学, 佐田通夫.

病理学的高度門脈侵襲の臨床的重要性と画像診断による腫瘍肉眼型予測の意義. JDDW (第14回日本肝臓学会大会), 横浜, 2010年10月13日. 肝臓 2010; 51(Suppl.2):A565.

11. 黒松亮子, 高田晃男, 住江修治, 中野聖士, 佐谷 学, 鳥村拓司, 佐田通夫. HCV 陽性小肝癌治療後3年以上無再発症例の検討 - 長期生存を得るために -. JDDW (第14回日本肝臓学会大会), 横浜, 2010年10月13日. 肝臓 2010; 51(Suppl.2):A620.
12. 高田晃男, 東南辰幸, 中島 収, 黒松亮子, 住江修治, 佐谷 学, 中野聖士, 山田慎吾, 鳥村拓司, 佐田通夫. Gd-EOB-DTPA 造影MRIの肝細胞造影相を中心とした小肝細胞癌診断の有効性の検討 - 病理組織診断との対比 -. 第25回筑後DDF, 久留米, 2010年10月8日.

13. 高田晃男, 黒松亮子, 住江修治, 中野聖士, 佐谷 学, 山田慎吾, 佐田通夫. A-P shuntを伴う肝血管腫の診断に Sonazoid 造影超音波検査が有用であった1例. 第20回日本超音波医学会九州地方会学術集会, 長崎, 2010年10月3日.

G. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1) 特許取得
特記事項なし。
- 2) 実用新案登録
特記事項なし。
- 3) その他
特記事項なし。

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比較検討した。結果、AFP-L3 の Cut off 値を 7%とした場合、陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 60.0%/90.3%/76.4%/83.9%/72.8%であり、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の 40.0%/99.1%/72.1%/97.5%/66.2%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 20ng/ml 未満の低濃度 AFP 領域における陽性率は LiBASys AFP-L3 の 3.6%に対し、 μ -TAS AFP-L3 は 41.1%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%と全ての stage で μ -TAS AFP-L3 の陽性率が上昇しており、特に早期の stage I で顕著であった。複数マーカーによる診断能評価 (カットオフ値を AFP 20ng/ml、 μ -TAS AFP-L3 7%、PIVKA-II 40mAU/ml とし、いずれかが陽性の場合に診断) では、陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 82.9%/81.1%/81.9%/79.0%/84.6%と良好な診断能であることを確認した。

外科切除された HCC 273 例における組織分化度と AFP、AFP-L3、PIVKA-II の陽性率を比較検討した。結果、いずれのマーカーも HCC 分化度が低くなると陽性率が上がる傾向を示すが、高分化 HCC では、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の陽性率が 3.8%であったのに対し、 μ -TAS AFP-L3 は 19.2%であり高分化 HCC 症例に対しての診断能向上を認めた。

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、より顕著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

[平成 20 年度、21 年度]

1999 年 4 月から 2009 年 10 月に新潟大学医歯学総合病院で 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 (BLD) と診断された 350 例とした。HCC 患者の治療前血清と対照 BLD 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、診断能、腫瘍進展度別における AFP-L3 陽性率の比較、複数マーカーを用いた HCC 診断能および生命予後予測因子について検討評価した。

[平成 22 年度]

外科切除された HCC 273 例 (新潟大学 88 例、日本大学 87 例、東京医科歯科大学 42 例、東京大学 41 例、兵庫医科大学 15 例) を対象に切除組織所見と AFP、AFP-L3、PIVKA-II (カットオフ値はそれぞれ 20ng/ml、7%、PIVKA II 40mAU/ml) の陽性率を比較検討した。

(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. 研究結果

HCC 295 例と CLD 300 例の背景因子を表 1 に示す。表 2 に Cut off 値をいくつか設定した場合の LiBASys AFP-L3 と μ TAS AFP-L3 による HCC 診断能の比較を示す。これまでの HCC 診断に用いられてきた Cut off 値 10% の場合、従来法 LiBASys AFP-L3 では HCC 診断の陽性率が 38.3% であったのに対し、同じ 10% の Cut off 値で陽性率 47.5%、更に Cut off 値を 7% に引き下げることにより、特異度を 90% 以上に保ったまま、陽性率を 60.0% までに上昇させる結果であった。この陽性率は、同時に評価した AFP の 33.6% (Cut off 値 200 ng/ml)、PIVKA-II の 55.8% (Cut off 値 40 mAU/ml) よりも高いものであった。同様に、AFP 20ng/ml 未満の低濃度域 AFP 症例 (HCC 112 例、BLD 320 例) における μ TAS AFP-L3 の診断能を評価した結果、前述の Cut off 値 7% の場合、LiBASys AFP-L3 では、わずか 3.6% の陽性率であったのに対し、 μ TAS AFP-L3 では 41.1% と大幅に陽性率が上昇していることを確認した (図 1)。

表 1

患者背景

	HCC (n = 295)	BLD (n = 350)
年齢 median (range)	70 (38 - 89)	60 (16 - 86)
性別 (女性/男性)	95/200	196/154
背景肝		
HBsAg (+)	69	81
Anti-HCV (+)	172	167
AIH	4	19
PBC	3	51
Alcoholic	27	17
NASH	7	11
Others	13	5
Plt ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)		
<10/>10	128/167	67/283
Child-Pugh 分類		
A/B/C	193/85/13	246/22/12
腫瘍進展度 (肝癌規約)		
I / II / III / IV	43/104/119/29	

BLD; benign liver disease

表 2

	Cut off	感度 (%)	特異度	正診率	陽性適中率	陰性適中率
μ TAS AFP-L3 (%)	3	45.4	97.1	73.4	93.1	67.9
	5	42.4	98.3	72.7	95.4	66.9
	7	40.0	99.1	72.1	97.5	66.2
	10	38.3	99.1	71.3	97.4	65.6
μ TAS AFP-L3 (%)	3	83.4	75.1	78.9	73.9	84.3
	5	70.2	83.1	77.2	77.8	76.8
	7	60.0	90.3	76.4	83.9	72.8
	10	47.5	96.0	73.8	90.9	68.4
μ TAS AFP (ng/ml)	20	61.0	91.4	78.0	85.9	74.1
	200	33.6	98.0	68.5	93.4	63.6
μ TAS PIVKA II (mAU/ml)	40	55.8	95.3	76.9	91.1	71.5

図 2 に HCC stage 別陽性率 (Cut off 値 7%) の比較を示す。早期 HCC 症例である stage I の AFP-L3 陽性率は、LiBASys の 16.3% に対し、 μ TAS は 44.2% まで診断能改善が可能であった。

複数マーカーによる診断能評価では、AFP 20ng/ml、 μ TAS AFP-L3 7%、PIVKA-II 40mAU/ml のいずれか陽性の場合の HCC 診断における陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 82.9%/81.1%/81.9%/79.0%/84.6% と良好な診断能であり、同時測定の意義を確認した。

外科切除された HCC 273 例の腫瘍分化度と AFP、AFP-L3、PIVKA-II 陽性率をそれぞれ図 3 に示す。いずれのマーカーも HCC 分化度が低くなると陽性率が上昇したが、高分化 HCC では、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の陽性率が 3.8% であったのに対し、 μ TAS AFP-L3 は 19.2% であり高分化 HCC 症例に対しての μ TAS AFP-L3 の診断能向上を認めた。

図 1

低濃度AFP症例でのAFP-L3

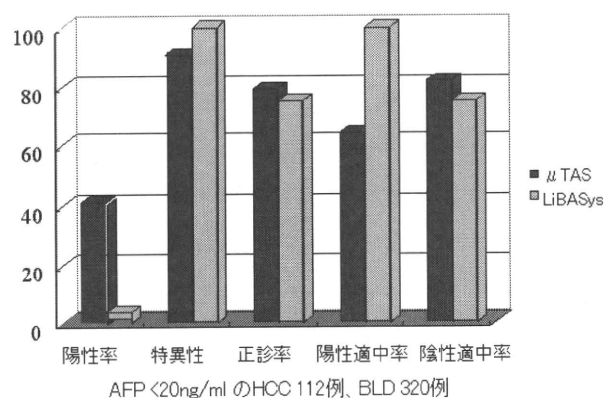


図 2

腫瘍進展度とAFP-L3陽性率

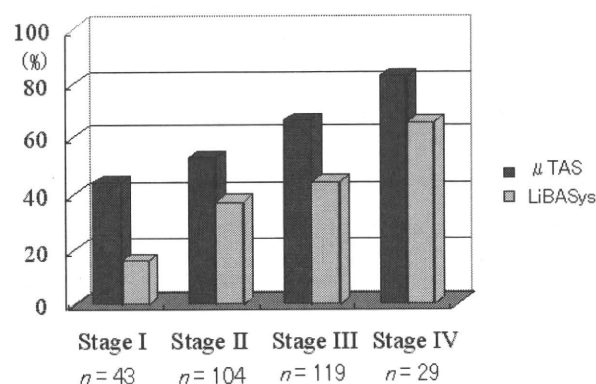


図3
腫瘍分化度とマーカー陽性率

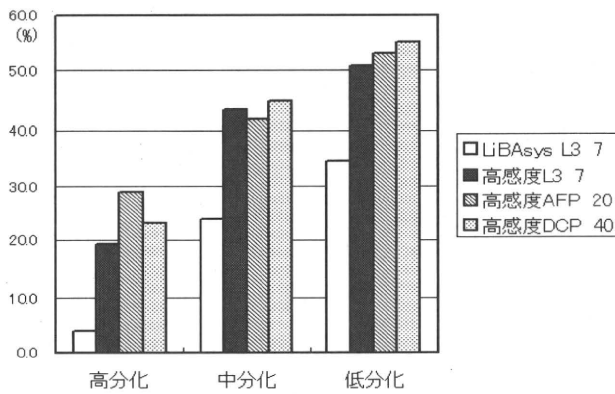


図4
HCC患者生存率とAFP-L3

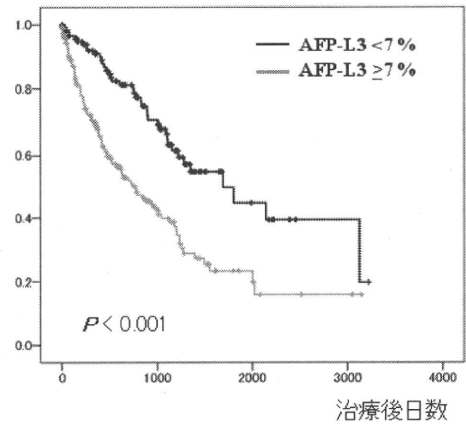


表3

Cox回帰分析

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
年齢 (years)	1.021 (0.997 - 1.046)	0.081
性別 (女性/男性)	0.759 (0.484 - 1.189)	0.229
HBs抗原 (-/+)	1.401 (0.712 - 2.759)	0.329
HCV抗体 (-/+)	0.916 (0.505 - 1.663)	0.774
飲酒歴 (少/多)	0.740 (0.347 - 1.601)	0.451
Child-Pugh 分類 (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
最大腫瘍径 (mm)	1.007 (0.994 - 1.012)	0.511
腫瘍個数 (単発/多発)	2.297 (1.393 - 3.787)	0.001
脈管浸潤 (画像) (-/+)	2.654 (1.265 - 5.566)	0.010
治療法 (肝切除/RFA, PEI, TACE, TAI)	1.739 (1.093 - 2.767)	0.019

HCC 患者における AFP-L3 の多寡と生命予後を Log-rank 検定で比較した結果、従来法同様、 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 4)。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 3)。

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、より顕著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 20ng/ml 未満の低濃度 AFP 領域における大幅な診断陽性率の上昇が確認された。また、腫瘍進展度別 AFP-L3 感度の検討でも、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、特に早期の stage I で顕著であった。外科切除された HCC 273 例の切除組織所見と AFP、AFP-L3、PIVKA-II の陽性率を比較検討した結果、高分化 HCC では、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の陽性率が 3.8% であったのに対し、 μ TAS AFP-L3 は 19.2% であり高分化 HCC 症例に対しての μ TAS AFP-L3 の診断能向上が確認された。

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の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 診断陽性率を上げることが可能であり、特に、AFP 20ng/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陽性率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。

以上より HCC スクリーニングならびに予後予測には、AFP 濃度に関わらず高感度化測定法である μ -TAS AFP-L3 を測定を試みることを推奨されると考えられた。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

1. Tsuchiya A, Heike T, Baba S, Fujino H, Umeda K, Matsuda Y, Nomoto M, Ichida T, **Aoyagi Y**, Nakahata T. Sca-1+ endothelial cells (SPECs) reside in the portal area of the liver and contribute to rapid recovery from acute liver disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 ,(365)595-601
2. Isogawa M, Higuchi M, Takahashi M, Oie M, Mori N, Tanaka Y, **Aoyagi Y**, Fujii M. Rearranged NF-kappa B2 gene in an adult T-cell leukemia cell line. *Cancer Sci.* 2008 Apr;99(4):792-8.
3. Yamagiwa S, Matsuda Y, Ichida T, Honda Y, Takamura M, Sugahara S, Ishikawa T, Ohkoshi S, Sato Y, **Aoyagi Y**. Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells. *Hepatol Res.* 2008 Jul;38(7):664-72.
4. Nakamura J, Toyabe SI, **Aoyagi Y**, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat.* 2008 Apr;15(4):293-9.
5. Nakamura J, Terajima K, **Aoyagi Y**, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med.* 2008 May;215(1):33-42.
6. Ohkoshi S, Yoshimura A, Yamamoto S, Yano M,

- Kurita S, Yamazaki K, Aoki Y, Yamagiwa S, Wakabayashi H, Sugiyama M, Takahashi T, Ishikawa T, Matsuda Y, Ichida T, Kamimura T, **Aoyagi Y**. Successful treatment with lamivudine may correlate with reduction of serum ferritin levels in the patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis type B *Hepatol Int* 2008 2:382-387.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
- 2) 学会発表
なし。
- [平成 21 年度] (2009)
- 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 rituximab 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*. 2010 Jul;55(7):2095-101.
 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.
- 2) 学会発表
1. 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.
- [平成 22 年度] (2010)
- 1) 論文発表
 1. 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.
 2. 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 Apr;23(4):965-72.
 3. Ohkoshi S, Yamagiwa S, Yano M, Takahashi H, Aoki YH, Matsuda Y, Aoyagi Y Very-Low-Dose Pegylated Interferon a2a Plus Ribavirin Therapy for Advanced Liver Cirrhosis Type C: A Possible Therapeutic Alternative without Splenic Intervention. *Case Rep Gastroenterol*. 2010 Jul 28;4(2):261-266.PMID: 20805953 [PubMed]Free PMC ArticleFree textRelated citations
 4. Kobayashi M, Narisawa R, Sato Y, Takeuchi M, Aoyagi Y Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc*. 2010 Jul;22(3):169-73.PMID: 20642604 [PubMed]
 5. Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, Yano M, Tamura Y, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Kikuchi T, Nomoto M, Aoyagi Y. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 21;16(23):2918-25.
 6. Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Suda T, Satomura S, Aoyagi Y. Clinical Advantage of Highly Sensitive On-Chip Immunoassay for Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec;55(12):3576-83. Epub 2010 Apr 21.
 7. Yamamoto T, Morita S, Go R, Obata M,

- Katsuragi Y, Fujita Y, Maeda Y, Yokoyama M, **Aoyagi Y**, Ichikawa H, Mishima Y, Kominami R. Clonally expanding thymocytes having lineage capability in gamma-ray-induced mouse atrophic thymus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 1;77(1):235-43.
8. Kawai H, Nomoto M, Suda T, Kamimura K, Tsuchiya A, Tamura Y, Yano M, Takamura M, Igarashi M, Wakai T, Yamagiwa S, Matsuda Y, Ohkoshi S, Kurosaki I, Shirai Y, Okada M, **Aoyagi Y** Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis *World J Hepatol* 2011 January 27; 3(1): 15-23
9. Mizuno KI, Kudo SE, Ohtsuka K, Hamatani S, Wada Y, Inoue H, **Aoyagi Y**. Narrow-Banding Images and Structures of Microvessels of Colonic Lesions. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec 28. [Epub ahead of print]
10. **Aoyagi Y**, Tamura Y, Suda T, EDITORIAL, History and recent progress in evaluation of the fucosylated alpha-fetoprotein fraction, *J Gastroenterol Hepatol*, 2011 in press.
- 2) 学会発表
1. 田村康 五十嵐正人 川合弘一 須田剛士 **青柳豊**; 肝細胞癌サーベイランスにおける低濃度域 AFP の臨床的意義 肝臓学会 2010.5.28
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

肝細胞癌の再発予測分子マーカーの探索

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 肝細胞癌治癒切除症例に対し、再発の危険因子に焦点を絞り、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、非癌部における再発予測因子として CYP1A2 を同定した。ティッシュマイクロアレイを用いた免疫染色によるバリデーションを行い、臨床病理学的因子と CYP1A2 の発現を組み合わせた多変量解析により、CYP1A2 の有意性を示した。

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

[平成 20 年度]

より精度の高い早期肝がん診断用分子マーカーの同定を目指して、種々の臨床病理学的因子に対して特異的な発現変動を示す遺伝子群の解析を進めるとともに、疾患形成に関わる遺伝子パスウェイを分析する手法の開発を行った。

[平成 21 年度]

肝細胞癌治癒切除症例に対し、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。

[平成 22 年度]

ミラノ基準内の肝細胞癌治癒切除症例を用いて、臨床病理学的に解析した。また、癌部 78 検体および非癌部 49 検体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、臨床病理学的因子との比較検討を行った。

C. 研究結果

[平成 20 年度]

門脈侵襲に関連する遺伝子群に共通する遺伝子パスウェイを調べるため、KEGG PATHWAY データベースを用いて解析を行った。さらに、タンパク質相互作用データベースを用い、門脈侵襲関連遺伝子群のネットワークを作成した。

[平成 21 年度]

再発予測遺伝子として、機械学習法の一つであるブースティング法を用い、非癌部の遺伝子発現パターンから 6 遺伝子セット、癌部から 6 遺伝子セットを抽出し、再発予測の精度評価を行った。

[平成 22 年度]

遺伝子発現解析により、非癌部における CYP1A2 が再発予測マーカーとして有用であることが分かった。さらに、本研究において他施設共同で収集した 227 症例の非癌部のティッシュマイクロアレイを用いて CYP1A2 の免疫染色を行った。臨床病理学的因子と CYP1A2 を組み合わせ、再発予測モデルをロジスティック回帰により検討したところ、変数選択法により多発性と CYP1A2 発現の 2 つが選択されたが、有意となったものは CYP1A2 のみであった ($p=0.018$)。

D. 考察

ミラノ基準内の肝細胞癌の再発危険因子として、CYP1A2を同定した。CYP1A2は酸化ストレスに関与する遺伝子であるが、CYP1A2の遺伝子発現量と相関する遺伝子機能を探索したところ、ペルオキシソーム関連遺伝子群との強い関連が認められた。したがって、CYP1A2の低下とペルオキシソームの活性低下により、再発症例の非癌部では強い酸化ストレスが発生している可能性がある。

E. 結論

CYP1A2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る。

F. 研究発表

1) 論文発表

[平成20年度] (2008)

1. Tanaka S, Arii S, Yasen M, Mogushi K, Su NT, Zhao C, Imoto I, Eishi Y, Inazawa J, Miki Y, Tanaka H. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg* 2008;**95**:611-9.

[平成21年度] (2009)

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**:368-74.
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**:472-80.

[平成22年度] (2010)

1. Yoshitake K, Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Murakata A, Matsumura S, Mitsunori Y, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Importin- α 1 as a Novel Prognostic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011. (in press)
2. Murakata A, Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2011;**253**:94-100.
3. 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.* 2010;**45**:656-65.
4. Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2010;**31**:504-11.
5. Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Azuma S, Sekine-Osajima Y, Kakinuma S, Tsuchiya K, Enomoto N, Tanaka H, 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.* 2010;**45**:523-36.
6. 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* 2010;**147**:405-14.

2) 学会発表

1. 茂櫛 薫、田中 真二、Mahmut Yasen、野口 典男、入江 工、工藤 篤、中村 典明、稲澤 譲治、田中 博、有井 滋樹、肝細胞癌の早期再発を予測する非癌部遺伝子発現プロファイル、第46回日本肝臓学会総会、山形、山形国際ホテル、2010年5月27日～28日（口頭発表）

G. 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。

肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と Sonazoid 造影超音波の位置づけ

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 肝細胞結節における EOB-MRI、CEUS、CTHA/CTAP の比較では、早期濃染の検出はいずれも同等であった。結節の検出では、EOB-MRI が最も優れ、次に CTAP、CEUS の順であった。EOB-MRI 動脈相で非多血性、肝細胞相で低信号となる結節の 42%が中・低分化型肝細胞癌で、CEUS による分化度診断が有用であった。また、経過観察例においては腫瘍径の大きな結節、門脈血流が低下している結節で多血化の傾向が高かった。

A. 研究目的

肝細胞結節における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI（EOB-MRI）、Sonazoid 造影超音波（CEUS）、血管造影下 CT（CTHA/CTAP）を比較検討し、CTHA 非多血性、EOB-MRI 肝細胞相で低信号となる結節の多血化率も検討した。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

2008 年 1 月～2008 年 9 月に当院で肝細胞結節が疑われ EOB-MRI・CTHA/CTAP・造影超音波検査が施行された 52 症例、184 結節について病理組織を含めて検討した。

[平成 21 年度]

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 結節についての多血化率を検討した。

[平成 22 年度]

2008 年 1 月から 2009 年 4 月までに、病理学的に肝細胞癌もしくは dysplastic nodule (DN) と診断され、当院で EOB-MRI、CEUS、CTHA/CTAP を 1 カ月以内に施行した 58 例 83 結節について EOB-MRI、CEUS、CTHA/CTAP を比較検討した。

（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. 研究結果

[平成 20 年度]

EOB-MRI の肝細胞相では、肝細胞癌だけでなく DN でも 3 結節が低信号として認められた。血管造影下 CT で診断された古典的 HCC は肝細胞相のみで 98.0%検出可能であった。血管造影下 CT で血流変化のない肝細胞癌も肝細胞相で 9 例が診断可能であったが、CEUS Kupffer 相では一定の傾向が無かった。全検査で検出能という点で比較すると EOB-MRI が優れていた。

[平成 21 年度]

経過観察中に多血化したのは、CTHA/CTAP hypo/iso から 7 結節(36.8%)、iso/hypo から 8 結節(57.1%)、hypo/hypo から 5 結節(62.5%)であり、iso/iso 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 $13.7 \pm 7.6\text{mm}$ 、 $9.9 \pm 4.4\text{mm}$ ($p=0.04$)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($p<0.05$)。

[平成 22 年度]

(1) 早期濃染検出能の比較では、EOB-MRI 44 結節 (53%)、CEUS 46 結節 (55.4%)、CTHA 47 結節 (56.7%) であった。(2) EOB-MRI(肝細胞相)、CEUS(Kupffer 相)、CTAP の造影効果の比較では、EOB-MRI 77 結節 (92.8%)、CEUS 44 結節 (53.0%)、CTAP 57 結節 (68.7%) であった。(3) EOB-MRI 動脈相で非多血性、肝細胞相で低信号となる結節は 35 症例 36 結節に認められた。この中には 15/36(42%)の中・低分化型肝癌が含まれていたが、その多くが CEUS 動脈相で hyper か Kupffer 相で hypo となり、その拾い上げが可能であった (感度,特異度 =53.3%,66.7%)。

D. 考察

EOB-MRI の肝細胞癌検出感度は非常に高く、肝細胞結節の拾い上げに有用と考えられた。一方、分化度の評価には、CEUS を加えて評価することが必要と考えられた。さらに、経過観察例においては腫瘍径の大きな結節、門脈血流が低下している結節で多血化の傾向が高かった。

E. 結論

CEUS は、EOB-MRI で検出された肝細胞結節の分化度の評価に有用であった。非多血性肝細胞結節を経過観察する場合、腫瘍径の大きな結節、門脈血流が低下している結節は多血化のリスクが高く、注意が必要である。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

- 1) 論文発表
なし。
- 2) 学会発表
 1. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝癌診療ガイドラインにおける位置づけ (JDDW2008・第 12 回肝臓学会大会)

[平成 21 年度] (2009)

- 1) 論文発表
なし。
- 2) 学会発表
 1. 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)
 2. 乏血性肝細胞癌における EOB-MRI の有用性 (第 45 回日本肝臓学会)
 3. 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)

[平成 22 年度] (2010)

- 1) 論文発表
なし。
- 2) 学会発表
 1. EOB-MRI 時代におけるソナゾイド造影超音波の意義 (第 28 回超音波ドプラ研究会 (2010.3.20) 東京)
 2. 肝細胞癌診断におけるソナゾイド造影超音波の果たす役割—Gd-EOB-DTPA 造影 MRI との位置づけを中心に (第 52 回日本消化器病学会大会・第 14 回日本肝臓学会大会合同 (2010.10.14) 横浜)

G. 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。

肝細胞癌（HCC）切除例における腫瘍マーカー測定 of 臨床的意義の検討

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）切除例における腫瘍マーカー測定（AFP,AFP-L3,PIVKA-II,GP73）の臨床的意義の検討を行った。総じて術前測定可能という点においてマーカーは有用な予後予測因子である。PIVKA-II は単独では最も優れた腫瘍マーカーであるが AFP,AFP-L3 と相補的でありこれら 3 つのマーカーの同時測定は臨床上的意味がある。近年提唱されているマーカーである GP73 は HCC の腫瘍マーカーとしての価値はない可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）切除例における腫瘍マーカー測定（AFP,AFP-L3,PIVKA-II,GP73）の臨床的意義の検討。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

HCC 肝切除症例において、病理組織学的予後因子である脈管侵襲と腫瘍の分化度を、術前予後因子である腫瘍の数と大きさから予測するモデル（いわゆるミラノ基準）とそれにマーカーである AFP,PIVKA-II を加えたモデルの予測能を比較検討した。

[平成 21 年度]

単発の HCC 肝切除症例術後の 1,2 年時の再発予測能を、術前予後因子[数、大きさ、マーカー (AFP,PIVKA-II)]からなる術前モデルと、病理組織学的因子まで組み込んだフルモデルで比較した。

[平成 22 年度]

HCC 肝切除症例において AFP, AFP-L3, PIVKA-II, Golgi protein 73(GP73)の測定意義を包括的に検討した。

(倫理面への配慮)

前向き及び後ろ向き検討であるが全て施設の倫理委員会の承認を得ておりさらに前向き研究

においては患者さんの同意を得ている。

C. 研究結果

[平成 20 年度]

二つのモデルの予測能を ROC で表現し、それらの優劣の比較を AUROC で行ったが、脈管侵襲、分化度とも腫瘍マーカーを組み込んだモデルの方が優れていた。

[平成 21 年度]

術後 1, 2 年時点での再発予測において脈管侵襲や肝内転移などまで組み込んだフルモデルにおいては腫瘍マーカーは有意な働きをしていないが、術測定可能因子のみからなる術前モデルではマーカーは有意な予測因子であった。また 2 年時再発では術前モデルとフルモデルには予測能に差はなく、総合的には腫瘍マーカーは重要な予後予測因子（特に術前測定が可能であるという点で）であった。

[平成 22 年度]

従来の AFP,PIVKA-II に加えて、AFP-L3 と近年提唱されている GP73 の有用性を術前（全症例）及び術後一月の時点での測定値（術後半年後に無再発が確認されている症例）を、それぞれ有癌症例と非癌症例のマーカー値として ROC 解析をしたところ AUROC は PIVKA-II>AFP≈AFP-L3 であり、GP73 は術前後で変化しなかった。

D. 考察

病理組織学的因子の持つ予後予測能には及ばないが、術前測定可能であるという点において、腫瘍間マーカー測定は臨床的な意義があると考えられた。

E. 結論

PIVKA-II は単独では最も優れた腫瘍マーカーであるがAFP,AFP-L3 と相補的でありこれら3つのマーカー測定は臨床上的意味がある。近年提唱されているマーカーであるGP73はHCCの腫瘍マーカーとしての価値は再検討する必要がある（おそらくマーカーとはなっていない）。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

1. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Sugo H, Miwa K, Kawasaki S. Hepatectomy using the traditional Pean clamp crushing technique under intermittent Pringle maneuver. **Am J Surg**. 2008;196(3):353-357.
2. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. **Hepatol Res**. 2008;38(1):37-51.
3. 石崎陽一, 川崎誠治. 肝細胞癌に対する肝移植の現況と課題. **外科治療**. 2008;99(3):311-317.

2) 学会発表

1. 川崎誠治. 肝癌に対する肝右葉切除術. 第5回最新外科手術手技 Meet The Expert, 松山, 2008.1.26 (特別講演)

[平成 21 年度] (2009)

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**. 2009;25(11):1017-20.
2. 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**. 2009;32(5):830-837.

2) 学会発表

1. 川崎誠治. 肝: 高齢者肝癌の術式選択と注意点. 日本外科学会第75回卒後教育セミナー, 福岡, 2009.4.4
2. 川崎誠治. 肝癌の外科治療. 第8回宮崎がんフォーラム, 宮崎, 2009.7.24 (特別講演)

[平成 22 年度] (2010)

1) 論文発表

1. Sugiyama Y, Ishizaki Y, Imamura H, Sugo H, Yoshimoto J, Kawasaki S. Effects of intermittent Pringle's manoeuvre on cirrhotic compared with normal liver. **Br J Surg**. 2010; 97(7):1062-9.
2. 川崎誠治. 【第6章肝癌の治療】A. 総論. 肝癌診療マニュアル第2版. 日本肝臓学会編. 医学書院. 2010;60-64.

2) 学会発表

1. 川崎誠治. 肝後区域切除術. 第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010.4.10 (特別ビデオセッション)
2. 川崎誠治. 肝がんを治そう. 富士宮市民公開講座, 富士宮, 2010.5.15 (講演)

G. 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。

- ・肝細胞癌における単純 MRI の信号強度と悪性度に関する検討
- ・ Gd-EOB-DTPA による dynamic MRI の至適撮像法に関する検討
- ・肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と肉眼病理所見に関する検討
- ・肝細胞癌の動脈性 vascularity 描出能における EOB-MRI とダイナミック CT との比較

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性慢性肝障害を基盤とする肝細胞癌（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

[平成 20 年度]

当該年度は肝細胞癌の MR 所見と病理組織像に関する検討については症例蓄積期間とし、Gd-EOB-DTPA (EOB) を用いた造影 MRI (EOB-MRI) に関して研究を行った。まず、ファントムを用いた基礎的検討にて従来用いられていた細胞外液性造影剤との差異を明らかにし、臨床例における至適撮像シーケンスについて、2D-FLASH 法と 3D-VIBE 法とを比較検討した。

[平成 21 年度]

多施設より提供された MRI の画像データ（パワーポイントで提出された画像）を対象として、肝細胞癌に関して EOB-MRI 肝細胞造影相の所見と病理学的分化度の対比を行った。また、当院の

症例において、従来の造影剤を用いたダイナミック MRI と EOB を用いたダイナミック MRI 造影能の差異についての検討を行った。

[平成 22 年度]

多施設より再提供された MRI の DICOM データをもとに、肝細胞癌における単純 MRI の信号強度と分化度について比較検討を行った。同時に、EOB-MRI 肝細胞造影相の所見と肉眼病理所見との対比を行った。さらに、肝細胞癌における EOB を用いたダイナミック MRI とダイナミック CT との描出能の比較を行った。

C. 研究結果

[平成 20 年度]

EOB を用いたダイナミック MRI では従来の造影剤の 2 分の 1 量の造影剤量であるが、ファントム実験により、血液内では従来の造影剤の 2 分の 1 の濃度で同等の信号強度が得られた。撮像法に関しては、2D-FLASH 法が 2D-VIBE 法に比して良好な画像が得られることが明らかとなった。

[平成 21 年度]

肝細胞癌における EOB-MRI 肝細胞造影相の所見と病理学的分化度に関する検討については、一定の傾向は得られなかった。従来の造影剤を用いたダイナミック MRI と EOB を用いたダイナミッ

ク MRI 造影能の差異についての検討に関しては、動脈優位相では EOB を用いたダイナミック MRI の造影効果が従来のものより弱く、後期相ではすでに肝細胞特異性造影剤としての影響を生じていた。

[平成 22 年度]

肝細胞癌の単純 MRI における信号強度は、T2 強調像では中分化肝細胞癌が高分化肝細胞癌よりも高かったが、拡散強調像では一定の傾向は認めなかった。EOB 造影 MRI の所見から、肝細胞癌の肉眼病理所見を類推可能であった。EOB による dynamic MRI は dynamic CT と同等の検出能を示した。

D. 考察

EOB は従来の細胞外液性造影剤に比べて投与量は 2 分の 1、Gd のモル濃度になると 4 分の 1 である。ファントムでは 2 分の 1 量でも従来の造影剤と同等の信号を示したものの、臨床例では造影効果は劣っていた。また、EOB は細胞外液性造影効果と肝細胞性造影効果の両者を持つ。動脈優位相では主に細胞外液性の造影効果を発揮するが、後期相ではすでに肝細胞性の造影効果が現れることがわかり、肝細胞癌についても従来の造影剤によるダイナミック MRI とは異なる所見を呈する可能性がある。ダイナミック MRI の撮像シークエンスとしては、現時点では 3D-VIBE 法よりも 2D-FLASH 法を用いることが望ましいと考えられる。

肝細胞癌における単純 MRI の信号強度と分化度との関係に関しては、MR 装置や撮像シークエンスの施設間での違いが問題となった。再提出された DICOM データの解析により、T2 強調像については従来の報告と同様の結果が得られたが、拡散強調像については一定の傾向は認められなかった。装置や撮像シークエンスを統一し、内部が不均一な結節の扱いを考慮した上での再検討が必要と考えられる。

EOB を用いたダイナミック MRI がダイナミック CT と同等の検出能を示すことから、近年問題

になっている医療被曝低減に向けて、MRI が重要な役割を担うことが示唆される。最近では、MRI でも CT と同程度の薄いスライス厚による撮像が可能となっており、さらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

肝細胞癌の単純 MRI における信号強度は、T2 強調像では中分化肝細胞癌が高分化肝細胞癌よりも高いが、拡散強調像では一定の傾向は認めない。EOB を用いた造影 MRI は肝細胞癌の診断において有用な情報を付加するが、EOB が従来の細胞外液性造影剤とは異なる性質を有していることから、診断に際しては造影剤の特徴を知っておく必要がある。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

1. 角谷眞澄：画像診断の進歩：どこまで病理診断に迫ってきているか 5 肝臓。病理と臨床、2008 ; 26 : 165-170

[平成 21 年度] (2009)

1) 論文発表

1. 上田和彦, 柳澤 新, 山崎幸恵, 山田 哲, 渡辺智治, 松下 剛, 黒住昌弘, 平瀬雄一, 藤永康成, 角谷眞澄, 川森康博, 松井 修：コロナ濃染の今日的意義。肝胆膵画像 11 : 25-31, 2009
2. 上田和彦, 柳沢 新, 山崎幸恵, 渡辺智治, 山田 哲, 松下 剛, 平瀬雄一, 黒住明子, 黒住昌弘, 藤永康成, 角谷眞澄：多段階発癌・早期肝細胞癌の画像診断と病理・病態-a.CT・動注 CT-。画像診断、2009 ; 29:571-576
3. 角谷眞澄, 佐藤守男：肝細胞癌の診断と治療-最新動向と将来展望 はじめに。臨床放射線、2009 ; 54 : 335-337
4. 山田 哲, 角谷眞澄, 上田和彦, 藤永康成,