

- 黒住昌弘, 黒住明子, 平瀬雄一, 松下 剛, 渡辺智治, 柳沢 新, 山崎幸恵, 大彌 歩: 肝細胞癌の診断と治療-最新動向と将来展望 MRI. 臨床放射線、2009 ; 54 : 345-356
5. 塚原嘉典, 角谷眞澄: CT・MRIの動向 腹部: 肝臓. Medicina、2009 ; 46 (2009 増刊号): 254-262
- 2) 学会発表
1. Kadoya M: (Member of Workshop) 1.the role of Primovist MRI in the evaluation of hepatocellular borderline in cirrhotic patients. 2.Learning to interpret atypical lesions with Primovist versus ECCM and how prevent pitfalls. 3. Functional assessment of the liver (including biliary imaging). 4. Multiparametric evaluation of HCC using Primovist MRI. The 3rd International Forum for Liver MRI (Rome, Italy), 2009.10.9-10
2. 山崎幸恵, 藤永康成, 大彌 歩, 渡辺智治, 井原信麿, 角谷眞澄: 3.0TにおけるGd-EOB-DTPA 造影 MRIの肝実質相至適撮像時間の検討. 第68回日本医学放射線学会総会(横浜), 2009.4.19
3. 藤永康成, 高橋正明, 藤田 顕, 高橋加奈, 石井貴久子, 松下 剛, 平瀬雄一, 黒住昌弘, 上田和彦, 角谷眞澄: Gd-EOB-DTPAによるdynamic MRI 早期相の artifact: 3Tにおける2D-FLASHと3D-VIBEとの比較. 第68回日本医学放射線学会総会(横浜), 2009.4.19
4. 山田 哲, 角谷眞澄, 藤永康成, 上田和彦, 黒住昌弘, 黒住明子, 平瀬雄一, 松下 剛, 井原信麿, 渡辺智治: Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝実質相における造影効果の検討(1): 細胞外液性造影効果. 第68回日本医学放射線学会総会(横浜), 2009.4.19
5. 山田 哲, 角谷眞澄, 藤永康成, 上田和彦, 黒住昌弘, 柳沢 新, 山崎幸恵, 大彌 歩, 古川智子, 林 美奈: Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝実質相における造影効果の検討(2): 肝細胞性造影効果. 第68回日本医学放射線学会総会(横浜), 2009.4.19
- [平成 22 年度] (2010)
- 1) 論文発表
1. 角谷眞澄: 第 15 章 消化器機能検査 腹部(肝・胆・膵)画像検査. 金井正光監 奥村伸生, 戸塚 実、矢富 裕編: 臨床検査法提要 第 33 版、2010 ; pp1364-12388, 金原出版, 東京
2. 藤永康成, 角谷眞澄: 上腹部 脂肪を含む肝腫瘍. 画像診断、2010 ; 30 : 552-553
3. 柳澤 新, 藤永康成, 角谷眞澄: 上腹部 早期濃染を呈する肝腫瘍. 画像診断、2010 ; 30 : 554-555
4. 大彌 歩, 藤永康成, 木藤善浩, 上田 仁, 角谷眞澄: 肝腫瘍の造影 3 T MRI . INNERVISION、2010 ; (2010 年 8 月号): 82-87
5. Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Matsushita T, Ohya A, Kitou Y, Ueda H. Hepatic venous phase of the liver is already affected by hepatobiliary uptake of Gd-EOB-DTPA: comparison between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA in dynamic MRI on 3.0-T apparatus. Eur Radiol 2010; 20 supplement 1: S52
- 2) 学会発表
1. Yamada A, Ueda K, Kurozumi M, Kawakami S, Fujinaga Y, Kadoya M: Quantitative evaluation of segmental liver reserve after transcatheter arterial chemoembolization by user of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. RSNA 2010 (Chicago), 2010.11.29
2. Yamada A, Hara T, Li F, Kadoya M, Doi K: Computerized analysis of function using gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. RSNA 2010 (Chicago), 2010.11.29
3. 山田 哲, 上田和彦, 丸山 舞, 小松大祐, 黒住昌弘, 川上 聡, 藤永康成, 角谷眞澄: Gadoxetate Disodium 造影 MRIによる定量的肝機能評価. 第17回肝血流動態イメージ研究会(横浜), 2011.1.29
- G. 知的財産の出願・登録状況
該当なし。

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
EOB 造影 MRI 肝細胞相を含む早期乏血肝細胞癌の診断の進歩と
ラジオ波焼灼療法後再発の progenitor cell marker の意義

研究分担者 泉 並木（武蔵野赤十字病院 消化器科 副院長・部長）

研究要旨 Gd-EOB-DTPA は肝細胞特異的 MRI 造影剤で、動脈血流が低下する前の早期肝細胞癌で低信号となり最も早期に診断できる。Gd-EOB-DTOA で低信号であっても肝細胞癌でない症例がある。動脈乏血性で EOB 肝細胞相で高信号を呈した場合、FNH など全例良性結節であった。造影超音波の後期相で低エコーとなる結節では CD68 で染色した Kupffer 細胞数が減少し、中分化肝細胞癌のことが多かった。RFA 治療前の腫瘍組織 progenitor cell feature marker である CK19 を染色し、陽性細胞が 5%以上であった例では、全例動脈多血性で病理組織所見は中・低分化であり、根治後再発率が高かった。Progenitor cell feature marker は新たな再発予知の分子マーカーになり得る。

A. 研究目的

わが国では早期肝細胞癌は、肝硬変から一部の結節が脱分化して発生すると考えられる。脱分化の過程で動脈血流が低下し、Kupffer 細胞数が減少する。B 型・C 型肝炎ウイルス感染が肝細胞癌の 8 割以上を占め、生命予後が悪い原因となっている。B 型・C 型慢性肝炎や肝硬変の場合に、定期的な腹部超音波や造影 CT スキャンまたは MRI が行われ早期に肝細胞癌を発見する対策が行われている。腹部超音波などで小さい結節が発見された場合に、肝細胞癌か否かを鑑別することが重要な課題である。Gd-EOB-DTPA は肝細胞に特異的に取り込まれる MRI 用造影剤であり、肝細胞相で欠損となった場合には、肝細胞癌と診断されることが多い。さらに、造影超音波を用いて Kupffer 細胞数の多寡を評価して、これらを組み合わせることで早期肝細胞癌の診断体系を作成することが必要である。また再発に係る分子マーカーとして CK19 を解析し、progenitor cell feature marker の意義を検討した。

B. 研究方法

(1) 武蔵野赤十字病院において Gd-EOB 造影 MRI

が可能になった 2007 年から 2010 年までに Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影超音波を施行し、腫瘍生検または手術にて病理学的に最終診断が得られた 67 例を対象とした。腫瘍径は 10 から 29mm（平均 19.9mm）であった。Gd-EGB 造影 MRI の肝細胞相とソナゾイド静注 10 分以降の Kupffer 相欠損の有無を評価した。これと病理組織所見を比較した。腫瘍生検は全例 CD68 を用いた酵素抗体法で Kupffer 細胞を染色し、最終的な病理診断と、対比検討した。

(2) 当院において早期肝細胞癌でラジオ波焼灼療法(RFA)で根治した症例において治療前の腫瘍の病理組織学的解析ができた 156 例について、CK19 の染色を行い再発や長期予後の関連を解析して分子マーカーとしての意義を解析した。

（倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえ

で臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究概要

(1) ダイナミック CT スキャンと EOB 造影 MRI 肝細胞相

ダイナミック CT スキャンにて多血性と判定されたのが 43 例、乏血性が 27 例であった。多血性腫瘍の中で EOB 肝細胞相が低信号であった結節は 43 例であり、病理学的に高分化型肝細胞癌と診断されたのが 9 例、24 例が中分化型と診断された。感度 91%であった。一方、乏血性結節は 27 例であり、全例 EOB 肝細胞相は低信号であった。このうち 21 例(78%)が肝細胞癌と診断された。病理学的に高分化型と診断されたのが 17 結節であり、中から低分化と診断されたのが 4 結節であった。肝細胞癌でなかったのは胆管細胞癌 2 例、肝細胞線腫が 1 例、炎症性偽腫瘍が 1 例、過形成結節が 2 例であった。したがって乏血性結節では胆管細胞癌が除外できれば全例が良性であった。EOB MRI 肝細胞相で低信号を呈した 70 結節に対して造影超音波(CEUS)を施行し病理組織所見と対比した。EOB MRI で低信号であった 63 例のうち、CEUS の postvascular phase で欠損となったのが 53 例であり、19 結節が高分化肝細胞癌、26 例が中から低分化肝細胞癌であった。肝細胞癌でなかったのは胆管細胞癌 2 例、悪性リンパ腫 1 例、肝腺種様過形成 1 例、再生結節が 1 例であった。一方 EOB MRI で低信号の 10 結節のうち 9 結節が CEUS で欠損とならなかったが、9 例(90%)が肝細胞癌であった。EOB で高信号であった 3 結節はすべて CEUS で欠損の所見であり、全例が中分化型肝細胞癌であった。EOB MRI 肝細胞相で低信号を呈した 70 結節に対して造影超音波(CEUS)を施行し病理組織所見と対比した。EOB MRI で低信号であった 63 例のうち、CEUS の postvascular phase で欠損となったのが 53 例であり、19 結節が高分化肝細胞癌、26 例が中から低分化肝細胞癌であった。肝細胞癌でなかったの

は胆管細胞癌 2 例、悪性リンパ腫 1 例、肝腺種様過形成 1 例、再生結節が 1 例であった。一方 EOB MRI で低信号の 10 結節のうち 9 結節が CEUS で欠損とならなかったが、9 例(90%)が肝細胞癌であった。EOB で高信号であった 3 結節はすべて CEUS で欠損の所見であり、全例が中分化型肝細胞癌であった。CEUS の postvascular phase で欠損であった結節では、大多数が CD68 で染色される Kupffer 細胞数が減少しており、CEUS の欠損の所見は腫瘍内の Kupffer 細胞数を表していると考えられた。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の T1 強調画像にて高信号を呈する結節が 18 結節みられた。このうち 7 例が MDCT にて動脈相多血性結節であり、全例肝細胞癌であった。7 例全例がソナゾイド造影超音波の Kupffer 相で欠損がみられ、Kupffer 細胞の減少が推定された。病理組織所見が得られた 4 例は、いずれも高分化型肝細胞癌の所見であった。

一方、動脈乏血性結節が 11 例みられ、すべてソナゾイド造影超音波で動脈乏血性と判定された。また、Kupffer 相ではいずれも等エコー結節であった。経過観察を行っているが、1 例で腫瘍が消失し、他の 10 例では不変であり、悪性所見はみられなかった。

(2) CK19 染色と RFA 後再発・予後の関連

158 例の RFA 治療を行った症例を解析した。5%以上の細胞に CK19 が陽性であった例は 10 例であり、陰性例 134 例を比較検討した。画像所見の比較では CK19 陽性例は全例動脈多血性で、平衡相で washout を伴っており、典型的な肝細胞癌の所見を呈していた。病理所見では中から低分化型の例が多く、高分化型の例はみられなかった。その他臨床的には陽性例と陰性例の差はみられなかった。局所根治後の再発を検討すると、CK19 が陽性であった 10 例中 6 例が 1 年以内に再発がみられ、CK19 陰性例との間に有意差がみられた。しかし、全体での overall survival には両群間に差は認めなかった。

D. 考察

B型・C型ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害では肝細胞癌を合併することが多く、定期的な腹部超音波や造影CT スキャンあるいはMRI が施行されている。微少な結節が発見される場合が多く、肝細胞癌か否かの鑑別診断が重要である。最近、肝細胞に特異的に取り込まれるMRI用のGd-EOB-DTPA造影剤が使用できるようになり、静注10分以降の肝細胞相で低信号となれば肝細胞癌である可能性が高いと報告されている。とくに、動脈乏血性腫瘍の鑑別診断において重要な役割をはたしている。

EOB MRIの肝細胞相で低信号を呈した場合には、肝細胞癌と診断できる感度が高く、とくに乏血性腫瘍では78%が肝細胞癌であった。さらにCEUSのpostvascular phaseで欠損であった例ではCD68染色によるKupffer細胞数の減少を認めた。しかしEOB MRIの肝細胞造影相で低信号であった結節でCEUSのpostvascular phaseで欠損を示さない結節は、CD68陽性のKupffer細胞数の低下はみられなかった。このKupffer細胞数が低下していない結節は、病理学的に高分化型肝細胞癌と診断される結節が多かった。したがってEOB MRIの肝細胞造影相での低信号となる結節は、Kupffer細胞が減少するよりも早期の肝細胞癌を診断できるものと考えられた。

EOB造影MRIの肝細胞造影相は、脱分化過程の中で早期肝細胞癌のもっとも初期の変化を捉えられると考えられ、血流診断やKupffer細胞の多寡をみるソナゾイド造影超音波よりも有用であると考えられる。しかし、胆汁産生や排泄障害を伴う腫瘍やOTAPの表出が亢進した肝細胞癌では、例外的にEOB造影MRIが低信号とならないことがあることに注意が必要である。この例外的な症例は典型的な動脈血流がhypervascularであり、他の方法で十分肝細胞癌と診断できる。

Gd-EOB-DTPA造影MRIで高信号を呈した場合、動脈多血性腫瘍であった場合には肝細胞癌であることが多かった。しかし、動脈乏血性結節では11例中肝細胞癌であった例はなかった。動脈

多血性かつGd-EOB-DTPA肝細胞相で高信号の結節は、肝細胞癌膜上のtransporterであるOATP1が高発現していることが報告されている。EOB MRI肝細胞相で欠損であっても、非特異的病理所見を呈するものがあり、肝細胞相が低信号であったからといって、全例肝細胞癌とは言い切れないことを明記しておく必要がある。

また、今回の検討では、Gd-EOB-DTPA肝細胞相で高信号であった結節で動脈多血性であった場合には、肝細胞癌であることが多かった。これらの結節は、ソナゾイド造影超音波のKupffer相で欠損所見となり、肝細胞癌に合致する所見であった。したがって、鑑別にはソナゾイド造影超音波のKupffer相が有用と考えられた。しかし、Gd-EOB-DTPAの肝細胞相で高信号であっても、動脈乏血性であれば肝細胞癌はなかった。そこで、乏血性結節でGd-EOB-DTPAの肝細胞相が高信号であれば、肝細胞癌は否定的と言える。これらの所見をもとに、早期の乏血性肝腫瘍診断のアルゴリズムを作成していくことが重要であると考えられた。

肝細胞癌の再発の指標としてさまざまなバイオマーカーが解析されているが、臨床的に用いることができる有用なものは報告されていない。CK19はcancer stem cellから胆管細胞癌に分化するときには陽性であるが、肝細胞癌に分化する場合には陰性となる。しかし、intermediate cell carcinomaなど中間に位置する癌があり、その特徴や予後が異なる。

CK19などのprogenitor cell feature markerを解析して癌細胞の由来を検討し臨床的意義を調べることが重要である。今回の解析から、HE染色では鑑別できないが、CK19陽性肝癌では再発率が高く予後不良と考えられた。今後、バイオマーカーとなり得ると考えられ検討すべきである。とくに再発の早期発見や、再発防止の治療への応用が期待される。

E. 結論

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI によって従来診断困難であった早期肝細胞癌を、より早い段階で診断できるようになった。ただし、この検査の限界を知っておくことが重要である。造影超音波は汎用性があり有用であるが、Kupffer 細胞数が減少した、やや脱分化が進んだ肝細胞癌で陽性所見を呈する。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相 T1 強調画像で高信号結節は、動脈乏血性であれば、肝細胞癌は否定的である。

CK19 は肝細胞癌のバイオマーカーとして有用であり、癌の発生細胞の解明や、再発の早期発見さらにその防止のための治療の指標になり得る。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Izumi N. Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26S 1:115-22.
2. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:518-27.
3. Izumi N. Diagnosis and treatment algorithm of

the Japanese society of Hepatology: a consensus-based practice guideline. *Oncology* 2010;78:78-86.

4. Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. *Hepatol Res* 2010;40:870-7.
5. Kudo M, Han KH, Kokudo N, Cheng AL, Choi BI, Furuse J, Izumi N, Park JW, Poon RT, Sakamoto M. Liver cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:i19-27.

2) 学会発表

1. 朝比奈靖弘他. 第 46 回日本肝臓学会総会シンポジウム、平成 22 年 5 月 27 日、山形. 2. 黒崎雅之他. 日本肝臓学会ワークショップ山形、平成 22 年 5 月 28 日

H. 知的財産の出願・登録状況

- 1) 特許取得
なし。
- 2) 実用新案登録
今回の研究では予定なし。
- 3) その他
今回の研究ではなし。

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 高山 忠利（日本大学 消化器外科 教授）

研究要旨 肝癌早期発見を目的に 1) MRI 肝細胞造影相で EOB 取り込みのある小型肝癌の検討、2) 2cm 以下単発肝細胞癌に対する手術成績、3) 肝細胞癌術前画像の定量化と悪性度判定、4) 高感度 AFP-L3 分画について評価を行った。1) EOB 取り込み程度と腫瘍悪性度に有意な因果関係を認めず。2) 小型肝細胞癌の fc-inf 陽性例は再発危険因子であった。3) CT 画像から肝癌形態の定量化に成功した。4) 高感度 AFP-L3 分画より総 AFP が予後を反映する傾向にあったが一層追跡が必要である。

A. 研究目的

小型肝癌の早期発見や肝癌術後再発の早期発見を目的として MRI 画像診断、CT 画像診断、高感度 AFP-L3 分画の役割を明らかにする。1) MRI 肝細胞造影相で EOB 取り込みのある小型肝癌の検討、2) 2cm 以下単発肝細胞癌に対する手術成績の検討、3) 肝細胞癌術前画像の定量化と悪性度判定、4) 高感度 AFP-L3 分画の意義について各々評価した。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

MRI 肝細胞造影相で EOB 取り込みのある小型肝癌の検討

【方法】術前 EOB-MRI を施行された肝細胞癌 16 例を対象に EOB 取り込みの程度と病理学的腫瘍悪性度を評価した。

[平成 21 年度]

2cm 以下単発肝細胞癌に対する手術成績の検討

【方法】2001 年 1 月より 2008 年 12 月までに 2cm 以下単発肝細胞癌で当科にて初回治療として手術を行った 49 例を対象とし予後と再発危険因子を検討した。

[平成 22 年度]

1. 肝細胞癌術前画像の定量化と悪性度判定

【方法】術前 CT 画像より腫瘍の輪郭像を抽出、画像解析した。腫瘍輪郭のくぼみ部分に関し

て周囲長、面積、深さ、個数などの特徴を数量化し悪性度との関連性を評価した。

2. 高感度 AFP-L3 分画の意義

【方法】術前術後に測定された高感度 L3 のデータと切除標本から得られた腫瘍因子との関連性を検討する。

(倫理面への配慮)

日本大学臨床研究審査委員会の承認を得た上で、患者の個人情報に配慮し画像、臨床データを取り扱った。

C. 研究結果

[平成 20 年度]

【結果】EOB 取り込みの程度と腫瘍悪性度には有意な因果関係を認めなかった。今後は一層の症例を追加し検討する必要がある。

[平成 21 年度]

【結果】49 例のうち男性 35 例、女性 14 例で年齢中央値は 68 歳 (36-81 歳)。肝障害度 A39 例、B10 例。8 例 (18%) に vp, 2 例 (4%) に im を認めた。fc-inf(+)は 31 例、(-)は 14 例。術後合併症は 19 例 (39%) に認められたが、在院死はなかった。15 例に再発を認め、再発時期は 1 年以内 7 例、1-2 年 4 例、2 年以上 4 例であった。無再発 3 年、5 年生存率はそれぞれ 92.3%、79.1%、累積 3 年、5 年

生存率はそれぞれ 87.5%、87.5%であった。有意な再発危険因子は $fc\text{-}inf$ ($p=0.0253$) であると思われた。小型肝細胞癌で $fc\text{-}inf$ 陽性例は高再発危険群の可能性があり、厳重な観察が必要である。

[平成 22 年度]

1. 【結果】形態の特徴量として分離度が良いものは「くぼみ面積の癌の面積に対する比率」と「くぼみ深さのくぼみ底辺に対する比率にくぼみ面積比率を乗じたもの」であった。これらの数値が大きいものは予後不良の傾向があり、さらに症例数の集積が必要である。
2. 【結果】術後に高感度 AFP-L3 分画の低下が認められた。高感度 AFP-L3 分画、総 AFP、PIVKA-II において最も予後を反映したものは総 AFP であったが観察期間が短いため、さらに追跡が必要である。

D. 考察

予後に関する項目は一層の長期追跡が必要である。小型肝癌や画像解析については症例数の追加を行いデータの普遍性を検討することが望まれる。

E. 結論

CT 画像による肝癌形態の定量化は悪性度を評価できる可能性が高いが、高感度 AFP-L3 は早期再発の評価には不十分であることが示唆された。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

1. Yamazaki S, Takayama T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: evidence-based outcomes. **World J Gastroenterol**. 2008 Feb 7;14(5):685-92.
2. Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, Lauwers GY, Adams RB, Wilson SR, Jang HJ,

Charnsangavej C, Taouli B. Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. **Ann Surg Oncol**. 2008 Apr;15(4):972-8.

3. Yamazaki S, Takayama T, Inoue K, Higaki T, Makuuchi M. Transplantation-related thrombotic microangiopathy triggered by preemptive therapy for hepatitis C virus infection. **Transplantation**. 2008 Oct 15;86(7):1010-1.
4. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kudo M, Kojiro M, Nakanuma Y, Takayasu K, Monden M, Matsuyama Y, Ikai I. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. **J Hepatol**. 2008 Oct;49(4):589-94.
5. Yamamoto J, Kosuge T, Saiura A, Sakamoto Y, Shimada K, Sano T, Takayama T, Sugawara Y, Yamaguchi T, Kokudo N, Makuuchi M. Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: subgroup analysis according to Milan criteria. **Jpn J Clin Oncol**. 2007 Apr;37(4):287-95.

2) 学会発表

1. 国土典宏、長谷川潔、高山忠利、幕内雅敏:【特別演題・アカデミックマインドの涵養—若い外科医たちの夢を育む—】肝胆膵外科における無作為化比較試験 (RCT) の経験、第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎、2008 年 5 月。
2. 長谷川潔、国土典宏、高山忠利、青木琢、今村宏、別宮好文、菅原寧彦、幕内雅敏:【特別企画 5・消化器外科領域の動向と日本の国際的役割: 高レベルのエビデンスを提案できる国を目指して】肝臓外科領域におけるエビデンスの創出: 無作為化比較試験 (RCT) 施行の経験から、第 63 回日本消化

器外科学会総会、札幌、2008年7月。

[平成21年度] (2009)

1) 論文発表

1. Yamazaki S, Takayama T, Inoue K, Higaki T, Makuuchi M. Simplified technique for one-orifice vein reconstruction in left-lobe liver transplantation. **Liver Transpl.** 2009 Jan;15(1):115-6.
 2. Oikawa T, Takayama T, Okada S, Kamo T, Sugitani M, Sakamoto M. Macroscopic portal vein tumor thrombi of liver metastasis from colorectal cancer. **J Hepatobiliary Pancreat Surg.** 2009;16(1):90-3.
 3. Sugitani M, Aramaki O, Kikuchi K, Sheikh A, Oinuma T, Mamiya T, Takayama T, Nemoto N. Two cases of primary malignant fibrous histiocytoma of the liver: immunohistochemical expression of ezrin and its relationship with prognosis. **Acta Histochem Cytochem.** 2009 Jun 27;42(3):83-8.
 4. Yoshida N, Nakayama H, Hemmi A, Suzuki T, Takayama T. Duodenal stenosis caused by cystic dystrophy in heterotopic pancreas: report of a case. **Surg Today.** 2009;39(9):803-6.
 5. Sato T, Takayama T, Fujii M, Song K, Matsuda M, Higaki T, Okada S. Systemic use of antibiotics does not prevent postoperative infection in elective colorectal surgery: a randomized controlled trial. **J Infect Chemother.** 2009 Feb;15(1):34-8.
 6. Kutsuna N, Yamazaki S, Itoh Y, Wakabayashi K, Iwama A, Watanabe Y, Haraguchi Y, Ueda T, Takayama T. Arterial stimulation and venous sampling (ASVS) is useful for recurrent lesions of insulinoma: a case report. **Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.** 2009 Aug;19(4):e138-9.
- 2) 学会発表
1. 檜垣時夫、高山忠利、井上和人、中山壽之、

森口正倫、大久保貴生、荒牧修、渡邊慶史、間宮孝夫、梶原崇弘、山崎慎太郎:【ビデオワークショップ(3)・出血の少ない肝切除-肝静脈灌流域を考慮した肝切除の実際】静脈再建による右肝静脈灌流域を温存した肝切除、第109回日本外科学会定期学術集会、福岡、2009年4月。

2. 中山壽之、高山忠利、大久保貴生:【シンポジウム6・肝癌治療のアルゴリズムの確立】肝癌診療ガイドラインにおける肝切除に対する治療アルゴリズムの妥当性の検討、第95回日本消化器病学会総会、2009年5月。
3. 高山忠利、幕内雅敏、國土典宏:【特別企画・肝癌診療ガイドラインの改定公開シンポジウム】治療アルゴリズム、第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009年6月。

[平成22年度] (2010)

1) 論文発表

1. Hayashi Y, Takayama T, Yamazaki S, Moriguchi M, Ohkubo T, Nakayama H, Higaki T. Validation of perioperative steroids administration in liver resection: a randomized controlled trial. **Ann Surg.** 2011 Jan;253(1):50-5.
2. Okuhata Y, Maebayashi T, Furuhashi S, Abe K, Takahashi M, Kanamori N, Inoue K, Takayama T. Characteristics of ectopic pancreas in dynamic gadolinium-enhanced MRI. **Abdom Imaging.** 2010 Feb;35(1):85-7.
3. Wang X, Nagase H, Watanabe T, Nobusue H, Suzuki T, Asami Y, Shinojima Y, Kawashima H, Takagi K, Mishra R, Igarashi J, Kimura M, Takayama T, Fukuda N, Sugiyama H. Inhibition of MMP-9 transcription and suppression of tumor metastasis by pyrrole-imidazole polyamide. **Cancer Sci.** 2010 Mar;101(3):759-66.
4. Yamazaki S, Takayama T, Makuuchi M. The technical advance and impact of caudate lobe

- venous reconstruction in left liver: additional safety for living-related donor liver transplantation. **Transpl Int.** 2010 Apr 1;23(4):345-9.
5. Moriguchi M, Takayama T, Nakamura M, Aramaki O, Higaki T, Nakayama H, Ohkubo T, Fujii M. Phase I/II study of a fine-powder formulation of cisplatin for transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res.** 2010 Apr;40(4):369-75.
 6. Fujii M, Kochi M, Takayama T. Recent advances in chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan. **Surg Today.** 2010 Apr;40(4):295-300.
 7. Shimizu H, Kochi M, Kaiga T, Mihara Y, Fujii M, Takayama T. A case of spontaneous regression of advanced colon cancer. **Anticancer Res.** 2010 Jun;30(6):2351-3.
 8. Ishii Y, Suzuki S, Takahashi Y, Takayama T, Asai S. Can the 2-(13)C-uracil breath test be used to predict the effect of the antitumor drug S-1? **Cancer Chemother Pharmacol.** 2010 Jul;66(2):333-43.
 9. Arii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). **Hepatol Res.** 2010 Jul;40(7):667-85.
 10. Mitsuka Y, Yamazaki S, Miyakuni T, Iwama A, Funada T, Watanabe Y, Kaiga T, Okada S, Kochi M, Takayama T. Malignant Peritoneal Mesothelioma Mimicking Ischemic Colitis. **Case Rep Gastroenterol.** 2010 Jul 24;4(2):238-242.
 11. Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. **Lab Invest.** 2010 Sep;90(9):1339-45.
 12. Takayama T, Makuuchi M, Hasegawa K. Single HCC smaller than 2 cm: surgery or ablation?: surgeon's perspective. **J Hepatobiliary Pancreat Sci.** 2010 Jul;17(4):422-4.
 13. Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. **Endoscopy.** 2010 Oct;42(10):842-53.
 14. Ye SL, Takayama T, Geschwind J, Marrero JA, Bronowicki JP. Current approaches to the treatment of early hepatocellular carcinoma. **Oncologist.** 2010;15 Suppl 4:34-41.
- 2) 学会発表
1. 長谷川 潔、菅原 寧彦、青木 琢、金子 順一、田村 純人、竹村 信行、石沢 武彰、三瀬 祥弘、有田 淳一、脊山 泰治、別宮 好文、高山 忠利、幕内 雅敏、國土 典宏:【シンポジウム(2) : 肝細胞癌の治療方針の変遷と展望】肝細胞癌に対する外科治療の発展と今後について—東京大学の取り組み、第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年4月。
 2. 檜垣 時夫、高山 忠利、中山 壽之、中村 正彦、森口 正倫、大久保 貴生、荒牧 修、山崎 慎太郎、渡辺 慶史、間宮 孝夫、梶原 崇弘、青木 優:【ビデオワークショップ(1) : 解剖からみた合理的な肝切除】尾状葉肝癌術式の標準化、第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年4月。
 3. 山崎 慎太郎、高山 忠利、林 友紀、森口 正倫、大久保 貴雄、荒牧 修、中山 壽之、檜垣 時夫:【ワークショップ(3) : 肝胆膵領域におけるRCTの結果と今後の展望】肝切除におけるステロイド投与の功罪:Randomized Control Study、第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年4月。

4. 高山 忠利:【特別ビデオセッション 9 : 肝胆膵-3】肝尾状葉単独全切除術、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月。
5. 森口 正倫、高山 忠利、檜垣 時夫、中山 壽之、大久保 貴生、荒牧 修、山崎 慎太郎、渡邊 慶史、間宮 孝夫:【シンポジウム 3 : 肝細胞癌術後再発への治療戦略 —長期予後を目指して—】肝細胞癌切除後再発の治療戦略 再切除と肝動脈塞栓術の比較適応について、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月。
6. 緑川 泰、杉山 保幸、高橋 孝夫、八木 浩一、高山 忠利、吉田 和弘、辻 真吾、油谷 浩幸:【シンポジウム 6 : 消化器癌化学療法における個別化医療の最前線】機械学習アルゴリズムによる大腸癌抗癌剤感受性予測を用いた個別化医療の実践、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月。
7. 檜垣 時夫、高山 忠利、中山 壽之、森口 正倫、大久保 貴生、荒牧 修、山崎 慎太郎、渡邊 慶史、間宮 孝夫、梶原 崇弘:【ビデオシンポジウム 4 : 安全な肝切除への工夫】鉗子圧挫法による拡大右肝切除術、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月。
8. 荒牧修、高山忠利、檜垣時夫、大久保貴生、中山壽之、渡邊慶史、窪田信行、中田泰彦、神野大乘:【ビデオシンポジウム 2・最善の肝切除を目指した基本技術と新しい工夫】下大静脈・門脈腫瘍栓合併肝癌に対する肝授動先行右肝切除、第 72 回臨床外科学会総会、横浜、2010 年 11 月。

G. 知的財産の出願・登録状況

- 1) 特許取得
特になし。
- 2) 実用新案登録
特になし。
- 3) その他
特になし。

肝細胞癌切除患者におけるソナゾイド術中造影超音波と Gd-EOB-DTPA-MRI の有用性と意義

研究分担者 國土 典宏 東京大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科教授

研究要旨 肝細胞癌の早期発見で最も期待される検査に含まれるソナゾイドを用いた造影超音波と Gd-EOB-DTPA-MRI について、肝切除患者における全ての肝結節を対象に、各画像所見と最終診断結果を対比・検討した。H20 年度は切除された全ての肝細胞癌についてソナゾイド術中造影超音波（CE-IOUS）の所見と病理診断結果を対比し、クッパー相所見が肝細胞癌の分化度診断に有用であることを示した。H21 年度は通常の術中超音波で新たに発見された結節を CE-IOUS 所見によって分類し、最終診断と比較したところ、早期相 hypervascular あるいはクッパー相低エコーのいずれかを満たす結節を肝細胞癌と考えて切除することが最も有用であることを示した。H22 年度は術前ダイナミック CT/MRI で肝細胞癌と確定診断できない、いわゆる非典型結節が CE-IOUS クッパー相所見と Gd-EOB-DTPA-MRI 肝細胞相所見により効果的に切除適応を決定出来ることを示した。以上より、従来の検査に加えて CE-IOUS と Gd-EOB-DTPA-MRI を行うことでより多くの肝細胞癌を過不足なく切除出来ること、ならびにその詳細な方法を報告できた。

A. 研究目的

肝細胞癌切除患者におけるソナゾイド術中造影超音波と Gd-EOB-DTPA-MRI の有用性と意義を検討する。

B. 研究方法

[平成 20 年度]

肝細胞癌切除患者の全例において CE-IOUS を施行し、早期相所見とクッパー相所見を記載し、各所見と、切除標本を用いて診断した肝細胞癌分化度とを対比した。

[平成 21 年度]

肝細胞癌切除患者の全例において CE-IOUS を施行し、通常の術中超音波で新たに発見された結節に対する CE-IOUS の早期相ならびにクッパー相の各所見を用いた鑑別診断能を算出した。また、CE-IOUS クッパー相単独で新たに発見できる肝細胞癌の頻度を算出した。

[平成 22 年度]

肝細胞癌切除患者のうち、CE-IOUS と

EOB-MRI の両方を施行した症例を検討し、術前ダイナミック CT で非典型パターンを呈した結節の CE-IOUS クッパー相と EOB-MRI 肝細胞相の所見を記載し、病理結果あるいは術後画像検査結果でつけた最終診断と両画像の所見とを対比した。

(倫理面への配慮)

東京大学自主臨床試験審査委員会で承認された臨床試験をもとに行われた。ソナゾイド投与にともなう危険性としてアレルギー反応がありうるが、これまでの 4 年間で重篤なアレルギー反応の頻度はきわめてまれであることが分かっている。全患者より文書による同意を得ている。

C. 研究結果

[平成 20 年度]

CE-IOUS 早期相で hypervascular の所見は高分化肝細胞癌には少なく中低分化型肝細胞癌では多い傾向が見られたが統計学的有意差は得

られなかった。一方、CE-IIOUS クッパー相で低エコーの所見は高分化型肝細胞癌には少なく中低分化型肝細胞癌では多く、その頻度には統計学的有意差が認められた。一方、上記の両所見は中分化型肝細胞癌と低分化型肝細胞癌の間では頻度が同等であった。

[平成 21 年度]

192 人の患者中 79 個の新たな結節が通常の術中超音波で発見された。うち 17 個は最終診断が肝細胞癌となった。CE-IIOUS の早期相で hypervascular あるいはクッパー相で低エコーのいずれかの所見をとるときに肝細胞癌であるとする診断基準を用いると、感度 65%、特異度 94%、正診率 87% で上記 79 個の新結節に対して良悪性の鑑別診断が可能であった。

[平成 22 年度]

全患者においていずれかの画像検査で指摘された結節は全部で 204 個あった。このうちダイナミック CT あるいは MRI で古典的パターンを呈した結節は 93 個であり、全て切除され組織学的に HCC と診断された。残りの 111 個の非典型結節のうち、21 個はソナゾイド術中造影超音波クッパー相で低エコーであり同じく 90 個は等エコーであった。前者の術中造影超音波クッパー相低エコー結節のうち 20 個は Gd-EOB-DTPA-MRI 所見にかかわらず最終診断が HCC であった。90 個の術中造影超音波クッパー相等エコー結節のうち、Gd-EOB-DTPA-MRI 肝細胞相では 45 個が低信号、45 個が等信号であった。低信号であった 45 個のうち 6 個が切除され、うち 4 個が組織学的に HCC と診断された。低信号結節で非切除であった 39 個のうち 8 個のみが術後画像観察で HCC と診断された。術中造影超音波クッパー相等信号、Gd-EOB-DTPA-MRI 肝細胞相で等信号であった 45 個は全て最終診断が HCC でなかった。

D. 考察

ソナゾイド術中造影超音波クッパー相で低エコーであった結節はほぼ全てが肝細胞癌であっ

た。また、ソナゾイド術中造影超音波クッパー相で等エコーかつ Gd-EOB-DTPA-MRI 肝細胞相で等信号であった結節は全て良性腫瘍であった。ソナゾイド術中造影超音波クッパー相で等エコーであるが Gd-EOB-DTPA-MRI 肝細胞相で低信号であった結節のうち最終診断が HCC であった結節は 27% であった。

E. 結論

ソナゾイド術中造影超音波は、肝細胞癌に対して肝切除を受ける患者において、肝細胞癌の分化度予測に有用であり、従来の検査に追加することでより正確に肝細胞癌のステージングを行うことができる。また、術前ダイナミック CT で非典型パターンを呈する結節に対して CE-IIOUS クッパー相所見と Gd-EOB-DTPA-MRI 肝細胞相所見を組み合わせることで効果的に切除適応を決定出来る。

F. 研究発表

[平成 20 年度] (2008)

1) 論文発表

1. Zhao X, Li H, Dong J, Kokudo N, Tang W. Overexpression of TIMP-2 mediated by recombinant adenovirus in rat abdominal aorta inhibits extracellular matrix degradation. *Biosci Trends*. 2(5)206-10; 2008
2. Zhang W, Tang W, Inagaki Y, Qiu M, Xu HL, Li X, Sugawara Y, Nagawa H, Nakata M, Kokudo N. Positive KL-6 mucin expression combined with decreased membranous beta-catenin expression indicates worse prognosis in colorectal carcinoma. *Oncol Rep*. 20(5)1013-9; 2008
3. Yoshikawa K, Kokudo N, Tanaka M, Nakano T, Shibata H, Aragaki N, Higuchi T, Hashimoto T. Novel abietane diterpenoids and aromatic compounds from *Cladonia rangiferina* and their antimicrobial activity against antibiotics resistant

- bacteria. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 56(1) 89-92; 2008
4. Xu H, Inagaki Y, Tang W, Guo Q, Wang F, Seyama Y, Midorikawa Y, Gai R, Kokudo N, Sugawara Y, Nakata M, Makuuchi M. Elevation of serum KL-6 mucin levels in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 55(88)2000-4; 2008
 5. Xiang CH, Zhang W, Inagaki Y, Zhang KM, Nakano Y, Kokudo N, Sugawara Y, Dong JH, Nakata M, Tang W. Measurement of serum and tissue des-gamma-carboxyprothrombin in resectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.*28(4B)2219-24; 2008
 6. Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Donor evaluation and hepatectomy for living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 15(2) 79-91; 2008
 7. Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Togashi J, Matsui Y, Yamashiki N, Kokudo N, Makuuchi M. Recurrence of cholestatic liver disease after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 14(33) 5105-9; 2008
 8. Takemura N, Kokudo N, Imamura H, Takazawa Y, Sano K, Sugawara Y, Nakagawa K, Ohtomo K, Makuuchi M. Eleven-year survivor of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma treated using long-term UFT therapy. *Hepatogastroenterology* 55(88) 1997-9; 2008
 9. Sugawara Y, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: comparison of resection and transplantation. *Oncology* 75 Suppl 1119-23; 2008
 10. Shin N, Hasegawa K, Ikeda M, Ishizawa T, Kokudo N, Sugawara Y, Makuuchi M. Adult intussusception induced by the stump of the jejunal loop after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 55(84) 898-9; 2008
 11. Saiura A, Yamamoto J, Ueno M, Koga R, Seki M, Kokudo N. Long-term survival in patients with locally advanced colon cancer after en bloc pancreaticoduodenectomy and colectomy. *Dis Colon Rectum* 51(10) 1548-51; 2008
 12. Matsui Y, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Tamura S, Togashi J, Makuuchi M, Kokudo N. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatol Res* 38(10) 987-96; 2008
 13. 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.* 38(1) 37-51; 2008
 14. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Outcome of living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia in adults. *Liver Transpl.* 14(2) 186-92; 2008
 15. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 21(12) 1136-44; 2008
 16. Ishizawa T, Kokudo N, Makuuchi M. Right hepatectomy for hepatocellular carcinoma: is the anterior approach superior to the conventional approach? *Ann Surg.* 247(2)390-1; author reply 391-2;2008
 17. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 134(7) 1908-16;2008
 18. Inagaki Y, Usuda M, Xu H, Wang F, Cui S, Mafune K, Sugawara Y, Kokudo N, Tang W, Nakata M. Appearance of high-molecular weight sialoglycoproteins recognized by *Maackia amurensis* leucoagglutinin in gastric

- cancer tissues: a case report using 2-DE-lectin binding analysis. *Biosci Trends* 2(4) 151-4; 2008
19. Inagaki Y, Tang W, Xu H, Wang F, Nakata M, Sugawara Y, Kokudo N. Des-gamma-carboxyprothrombin: clinical effectiveness and biochemical importance. *Biosci Trends* 2(2) 53-60; 2008
 20. Igaki H, Nakagawa K, Shiraishi K, Shiina S, Kokudo N, Terahara A, Yamashita H, Sasano N, Omata M, Ohtomo K. Three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava invasion. *Jpn J Clin Oncol*. 38(6) 438-44; 2008
 21. Hashimoto T, Minagawa M, Aoki T, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Caval invasion by liver tumor is limited. *J Am Coll Surg* 207(3) 383-92; 2008
 22. Hashimoto T, Miki K, Imamura H, Sano K, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sinusoidal perfusion in the veno-occlusive region of living liver donors evaluated by indocyanine green and near-infrared spectroscopy. *Liver Transpl* 14(6) 872-80; 2008
 23. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kudo M, Kojiro M, Nakanuma Y, Takayasu K, Monden M, Matsuyama Y, Ikai I. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 49(4) 589-94; 2008
 24. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Seyama Y, Aoki T, Ikeda M, Hashimoto T, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Two-stage pancreatojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: a retrospective analysis of short-term results. *Am J Surg*. 196(1) 3-10; 2008
 25. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg*. 247(3) 557-8; 2008
 26. Hasegawa K, Imamura H, Ijichi M, Matsuyama Y, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Inclusion of tumor markers improves the correlation of the Milan criteria with vascular invasion and tumor cell differentiation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver resection (#JGSU-D-07-00462). *J Gastrointest Surg*. 12(5) 858-66; 2008
 27. Gao FJ, Cui SX, Chen MH, Cheng YN, Sun LR, Ward SG, Kokudo N, Tang W, Qu XJ. Des-gamma-carboxy prothrombin increases the expression of angiogenic factors in human hepatocellular carcinoma cells. *Life Sci*. 83(23-24) 815-20; 2008
- 2) 学会発表
 1. 國土典宏 教育講演 安全で正確な肝臓手術に寄与する肝画像診断の進歩と今後の展望 第27回日本画像医学会 2月22日 東京コンファレンスセンター 品川
 2. 國土典宏 肝臓外科治療とインターフェロン 第7回 兵庫難治性肝疾患先端治療研究会 3月14日 ホテル阪急インターナショナル
 3. Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi (Keynote lecture) Evidence-based practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC Guidelines 日本消化器病学会雑誌 第105巻 臨時増刊号 A30 第94回日本消化器病学会総会 2008.5.8~10 福岡国際会議場
 4. 國土典宏、長谷川潔、高山忠利、幕内雅敏 肝胆臓外科における無作為化比較試験 (PCT) の経験 第108回日本外科学会定期学術集会在長崎 5月14-16 長崎 (日本外科学会雑誌 109 (2) 第6回臨床研究セミナー 5月16日
 5. 國土典宏 特別講演: 化学療法の進歩をふまえた肝転移に対する外科治療戦略 第4回転移性肝臓術後補助化学療法研究会 2008.6月

- 11日 千葉(京成ホテルミラマーレ)
6. 國土典宏 特別講演: 肝切除 基本手技と最近の進歩 第40回兵庫県手術手技研究会 兵庫 2008.6月10日 生田神社館
 7. 國土典宏 特別講演: 肝切除手技の進歩 第18回 東北肝臓外科研究会 仙台 2008.6月13日
 8. 國土典宏 特別講演: 肝癌の外科治療-最近の話題- 第11回福島県肝胆膵疾患研究会 2008.6月14日 コラッセ福島
 9. 國土典宏 講演: 肝細胞癌治療とインターフェロン療法 第13回肝癌治療シンポジウム 2008.6月20日 名古屋 ホテルグランコート名古屋
 10. 國土典宏 特別講演: 肝切除をめぐる最近の話題 第10回山梨消化器外科手術手技研究会 2008.6月21日 山梨 アピオ甲府
 11. Norihiro Kokudo, Y Sugawara Donor hepatectomy and Recipient's Hepatic Vein Reconstruction for Extended Right lobe Graft The 6th "5Asian Center's Living Donor Liver Transplantation Meeting
 12. Norihiro Kokudo Aggressive Surgery for Liver Tumours International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (Mumbai) 28th 29th April 2008
 13. 國土典宏 肝腫瘍患者に対するソナゾイドを用いた肝切除術中造影超音波の臨床的有効性の検討 第2回ソナゾイド研究会 2008年7月12日 東京国際フォーラム
 14. 國土典宏 特別企画 今世紀初頭の肝臓外科の動向 肝道外科の動向 第63回日本消化器外科学会総会 2008年7月16日~18日
 15. 國土典宏 肝癌診療ガイドライン改訂に向けて 外科的治療の位置付け 第63回日本消化器外科学会総会、2008年7月16日
 16. 國土典宏 Surgical treatment comparison between resection and transplantation 第5回 Japan-Korea Liver Symposium(日韓肝疾患シンポジウム) 2008年8月30日近畿大学(大阪)
 17. 國土典宏 講演: 肝細胞癌治療(移植) 平成20年度 日本肝臓学会後期教育講習会 2008年12月4日 ホテルオークラ東京
 18. 國土典宏、橋本拓哉 多発肝転移に対する拡大肝切除術 日本外科学会雑誌 109(5):318
 19. 國土典宏、長谷川潔、高山忠利、幕内雅敏 肝胆膵外科における無作為化比較試験(RCT)の経験 第108回日本外科学会定期学術集会 外科臨床研究の実践
 20. Norihiro Kokudo STATE OF THE ART LECTURE Ultrasound use in liver surgery and living donor liver transplantation EUROPEAN SCHOOL OF SURGICAL ULTRASONOGRAPHY 2008年10月27日-11月1日 AUDITORIUM Istituto Clinico Humanitas - IRCCS Via Manzoni 56 20089 Rozzano, MI - Italy
 21. 國土典宏 シンポジウム 12: 肝癌診療ガイドラインと臨床最前線 第50回日本消化器病学会 2008年10月1日-4日 グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール グランドプリンスホテル高輪
 22. 國土典宏 イブニングセミナー E-2 肝胆膵手術の現況と未来 日本レーザー医学会第29回日本レーザー医学会総会 2008年11月15日 東京工科大学八王子キャンパス
 23. 國土典宏 多発肝転移に対する拡大肝切除術 日本外科学会第74回卒後教育セミナー 2008年11月29日 ホテルニューオオタニ東京
- [平成21年度] (2009)
- 1) 論文発表
 1. Akai H, Kiryu S, Takao H, Tajima T, Shibahara J, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Efficacy of double-arterial phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging compared with

- double-arterial phase multi- detector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33:887-92.
2. Hasegawa K, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2009; 39:833-43.
 3. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Makuuchi M. Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone : Surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.
 4. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. *Pseudomonas aeruginosa* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:11-9.
 5. Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 250:199-203.
 6. Inagaki Y, Tang W, Xu HL, Guo Q, Mafune K, Konishi T, Nakata M, Sugawara Y, Kokudo N. Localization of N-myc downstream-regulated gene 1 in gastric cancer tissue. *Dig Liver Dis* 2009; 41:96-103.
 7. Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145:9-19.
 8. Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Ohtsu H, Taguri M, Makuuchi M, Kokudo N. Validity and feasibility of transient elastography for the transplanted liver in the peritransplantation period. *Transplantation* 2009; 88:103-9.
 9. Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg* 2009; 144:381-2.
 10. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 2009; 115:2491-504.
 11. Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2009; 144:46-51.
 12. Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Takahashi K, Kokudo N. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepatocellular carcinoma: toward allogenic blood-free operations. *J Am Coll Surg* 2009; 209:206-14.
 13. Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC: The Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.
 14. Ishizawa T, Tamura S, Masuda K, Aoki T, Hasegawa K, Imamura H, Beck Y, Kokudo N. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery. *J Am Coll Surg* 2009; 208:e1-4.
 15. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Sakata H, Kokudo N. Comparison of near-infrared spectroscopy and laser Doppler flowmetry for detecting decreased hepatic inflow in the porcine liver. *J Invest Surg* 2009; 22:268-74.
 16. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N, Makuuchi M. Left liver with right paramedian sector--can it be an option in living donor liver transplantation? *Transplantation* 2009; 88:952; author reply 953.

17. Kishi Y, Imamura H, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Evaluation of donor vasculobiliary anatomic variations in liver graft procurements. *Surgery* 2010; 147:30-9.
18. Kishi Y, Kokudo N, Tamura S, Makuuchi M. Viable liver parenchyma in a living donor liver graft: an "egg of Columbus" or a challenge to an axiom of liver surgery? *Hepatology* 2009; 56:174-5.
19. Koga R, Yamamoto J, Saiura A, Natori T, Katori M, Kokudo N, Makuuchi M, Yamaguchi T. Clamp-crushing pancreas transection in pancreatoduodenectomy. *Hepatology* 2009; 56:89-93.
20. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19:119-21.
21. Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.
22. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2009.
23. Ma M, Qu XJ, Mu GY, Chen MH, Cheng YN, Kokudo N, Tang W, Cui SX. Vitamin K2 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma via decrease of des-gamma-carboxy prothrombin. *Chemotherapy* 2009; 55:28-35.
24. Masuzaki R, Yamashiki N, Sugawara Y, Yoshida H, Tateishi R, Tamura S, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Omata M. Assessment of liver stiffness in patients after living donor liver transplantation by transient elastography. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:1115-20.
25. Midorikawa Y, Yamamoto S, Tsuji S, Kamimura N, Ishikawa S, Igarashi H, Makuuchi M, Kokudo N, Sugimura H, Aburatani H. Allelic imbalances and homozygous deletion on 8p23.2 for stepwise progression of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2009; 49:513-22.
26. Saiura A, Yamamoto J, Kokudo N, Koga R, Seki M, Hiki N, Yamada K, Natori T, Yamaguchi T. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections. *Am J Surg* 2009.
27. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 2009; 39:107-16.
28. Seyama Y, Kokudo N, Makuuchi M. Radical resection of biliary tract cancers and the role of extended lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18:339-59, ix.
29. Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, Yoshioka N, Kokudo N, Ohtomo K. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: Effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol* 2009.
30. Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N. The urgent need for evaluating recurrent primary sclerosing cholangitis in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:1383-4; author reply 1385.
31. Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Pre-emptive antiviral therapy in living donor liver transplantation for hepatitis C: observation based on a single-center experience. *Transpl Int* 2009.
32. Tanaka M, Fukushima N, Noda N, Shibahara J, Kokudo N, Fukayama M. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct:

- clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of 6 cases. *Hum Pathol* 2009; 40:1543-52.
33. Wang SB, Cheng YN, Cui SX, Zhong JL, Ward SG, Sun LR, Chen MH, Kokudo N, Tang W, Qu XJ. Des-gamma-carboxy prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26:469-77.
34. Xu HL, Inagaki Y, Seyama Y, Sugawara Y, Kokudo N, Nakata M, Wang FS, Tang W. Expression of KL-6 mucin, a human MUC1 mucin, in intrahepatic cholangiocarcinoma and its potential involvement in tumor cell adhesion and invasion. *Life Sci* 2009; 85:395-400.
35. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2795-804.
36. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Kokudo N, Omata M, Makuuchi M. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure in transplant recipients. *Hepatol Res* 2009; 39:7-13.
37. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Ohki T, Yoshida H, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N. Noninvasive estimation of hepatic steatosis in living liver donors: usefulness of visceral fat area measurement. *Transplantation* 2009; 88:575-81.
38. Yoshimi A, Nannya Y, Ueda K, Asano D, Yamamoto G, Kumano K, Hangaishi A, Matsui Y, Takahashi T, Imai Y, Sugawara Y, Kokudo N, Kurokawa M. Successful hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling in a patient with aplastic anemia after HLA-haploidentical living-related liver transplantation for fulminant hepatitis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:389-90.
39. Zhang K, Tang W, Qu X, Guo Q, Inagaki Y, Seyama Y, Abe H, Gai R, Kokudo N, Sugawara Y, Nakata M, Makuuchi M. KL-6 mucin in metastatic liver cancer tissues from primary colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:960-3.
- 2) 学会発表
1. 國土典宏 肝癌外科治療の最近の話題 第90回 北海道外科学会 2009年2月21日 会場 かでる 2.7
 2. 國土典宏、長谷川 潔、菅原寧彦 CM3-6 肝細胞癌に対する外科治療 第45回日本肝臓学会総会 肝臓 50 SUPPI(1) : A46 2009年6月4-5日 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場
 3. Kokudo K Diagnostic and Treatment Algorithm (Use of Q&A Analyzer System) Sponsored by Chugai Pharmaceutical Co.,LTD 第3回国際肝癌シンポジウム KOBE 2009年6月6-7日 神戸ポートピアホテル (International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session)
 4. 國土典宏 東大式右葉切除 第21回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2009年6月10-12日 ウェスティンナゴヤキャッスル
 5. 國土典宏 肝癌診療ガイドライン改訂の概要 第45回日本肝癌研究会 2009年7月3-4日 福岡国際会議場
 6. Kokudo K Diagnostic and Treatment Algorithm 第3回国際肝癌シンポジウム KOBE 2009.6月6-7日 神戸
 7. Norihiro Kokudo, Kiyoshi Hasegawa, Yusuke Inoue, Masatoshi Makuuchi, Surgical Treatment of hepatocellular Carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus Asian-pacific hepato-Pancreato-Biliary

- Association Marchi 25-27 2009
8. N.Kokudo, T Aoki, K Hasegawa, Y Inoue
Liver resection for HCC with portal vein
invasion XII corso Di aggiornamento A,C,O,I
in chirurgia epatica トリノ 5/20-22 2009
Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani
9. N.Kokudo, T Aiki, K Haegawa, S Hata The
Tokyo experience XII corso Di aggiornamento
A,C,O,I in chirurgia epatica トリノ 5/20-22
2009 Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani
10. N.Kokudo, T Aoki, K Hasegawa, T Ishizawa
ICG fluoroscopy in liver surgery XII corso Di
aggiornamento A,C,O,I in chirurgia epatica ト
リノ 5/20-22 2009 Associazione Chirurghi
Ospedalieri Italiani
11. 国土典宏、青木 琢、長谷川 潔、田村純
人、幕内雅敏 肝臓診療ガイドラインの現
状と問題点 第64回日本消化器外科学会総
会 (日消外会誌 42 (7)) 2009.7月16-18
日 大阪国際会議場
12. Kokudo N Recent Advances in Preoperative
Simulation and Navigation for Hepatobiliary
Surgery 19th World Congress of the
International Association of Surgeons and
Gastroenterologists, and Oncologists
September 23-26, 北京
13. Kokudo N Can we Extend indication of liver
Transplantation for Extra-Milan HCC Cases?
19th World Congress of the International
Association of Surgeons and
Gastroenterologists, and Oncologists
September 23-26, 北京
14. Kokudo N Hepatic Vein Reconstruction in
Living Donor Liver Transplantation IASGO
17th International Association for Surgeons,
Gastroenterologists & Oncologists アテネ
2009.12.4-5
15. Kokudo N Preoperative Simulation for Liver
Surgery using 3D Image Processing Software
IASGO 17th International Association for
Surgeons, Gastroenterologists & Oncologists
アテネ 2009.12.4-5
- [平成 22 年度] (2010)
- 1) 論文発表
1. Yoshikawa, K., E. Kunioka, N. Kokudo, and T.
Hashimoto, Constituents of the lichen *Peltigera*
dolichorrhiza. *J Nat Med*, 2010. 64(3): p. 362-4.
2. Yoshikawa, K., N. Kokudo, T. Hashimoto, K.
Yamamoto, T. Inose, and T. Kimura, Novel
phthalide compounds from *Sparassis crispa*
(*Hanabiratake*), *Hanabiratake* A-C,
exhibiting anti-cancer related activity. *Biol*
Pharm Bull, 2010. 33(8): p. 1355-9.
3. Yamashiki, N., Y. Sugawara, S. Tamura, R.
Tateishi, H. Yoshida, J. Kaneko, Y. Matsui, J.
Togashi, M. Akahane, M. Makuuchi, M. Omata,
and N. Kokudo, Postoperative surveillance with
monthly serum tumor markers after
living-donor liver transplantation for
hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2010.
40(3): p. 278-86.
4. Yamamoto, K., H. Imamura, Y. Matsuyama, Y.
Kume, H. Ikeda, G.L. Norman, Z. Shums, T.
Aoki, K. Hasegawa, Y. Beck, Y. Sugawara, and
N. Kokudo, AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as
markers for monitoring treatment response and
recurrence and as surrogate markers of
clinicopathological variables of HCC. *J*
Gastroenterol, 2010.
5. Yamamoto, J., A. Saiura, R. Koga, M. Seki, M.
Katori, Y. Kato, Y. Sakamoto, N. Kokudo, and
T. Yamaguchi, Improved survival of left-sided
pancreas cancer after surgery. *Jpn J Clin Oncol*,
2010. 40(6): p. 530-6.
6. Togashi, J., Y. Sugawara, S. Tamura, N.
Yamashiki, J. Kaneko, T. Aoki, K. Hasegawa,
Y. Beck, M. Makuuchi, and N. Kokudo, Donor
quality of life after living donor liver
transplantation: a prospective study. *J*

- Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010.
7. Tamura, S., Y. Sugawara, N. Yamashiki, J. Kaneko, N. Kokudo, and M. Makuuchi, Pre-emptive antiviral therapy in living donor liver transplantation for hepatitis C: observation based on a single-center experience. *Transpl Int*, 2010. 23(6): p. 580-8.
 8. Takemura, N., K. Hasegawa, Y. Sugawara, K. Zhang, T. Aoki, Y. Beck, M. Makuuchi, and N. Kokudo, Morphometric analysis of caudate veins for advanced liver surgery. *HPB (Oxford)*, 2010. 12(9): p. 619-24.
 9. Takamoto, T., T. Hashimoto, K. Sano, Y. Maruyama, K. Inoue, S. Ogata, T. Takemura, N. Kokudo, and M. Makuuchi, Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(10): p. 2747-55.
 10. Tajiri, T., H. Yoshida, K. Obara, M. Onji, M. Kage, S. Kitano, N. Kokudo, S. Kokubu, I. Sakaida, M. Sata, H. Tajiri, K. Tsukada, T. Nonami, M. Hashizume, S. Hirota, N. Murashima, F. Moriyasu, K. Saigenji, H. Makuuchi, K. Oho, T. Yoshida, H. Suzuki, A. Hasumi, K. Okita, S. Futagawa, and Y. Idezuki, General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*, 2010. 22(1): p. 1-9.
 11. Tajima, T., H. Takao, H. Akai, S. Kiryu, H. Imamura, Y. Watanabe, J. Shibahara, N. Kokudo, M. Akahane, and K. Ohtomo, Relationship between liver function and liver signal intensity in hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 2010. 34(3): p. 362-6.
 12. Shindoh, J., Y. Mise, S. Satou, Y. Sugawara, and N. Kokudo, The intersegmental plane of the liver is not always flat--tricks for anatomical liver resection. *Ann Surg*, 2010. 251(5): p. 917-22.
 13. Shindoh, J., H. Imamura, and N. Kokudo, Isolated sling suspension during resection of the Spiegel lobe of the liver: a safe alternative technique for difficult cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010. 17(3): p. 359-64.
 14. Shindoh, J., K. Hasegawa, and N. Kokudo, Asymptomatic Dilatation of the Intrahepatic Biliary Tree Due to Thrombosed Pericholedochal Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010.
 15. Sakata, H., S. Tamura, Y. Sugawara, and N. Kokudo, Cost analysis of adult-adult living donor liver transplantation in Tokyo University Hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010.
 16. Qi, F., A. Li, L. Zhao, H. Xu, Y. Inagaki, D. Wang, X. Cui, B. Gao, N. Kokudo, M. Nakata, and W. Tang, Cinobufacini, an aqueous extract from *Bufo bufo gargarizans* Cantor, induces apoptosis through a mitochondria-mediated pathway in human hepatocellular carcinoma cells. *J Ethnopharmacol*, 2010. 128(3): p. 654-61.
 17. Orii, R., Y. Sugawara, M. Makuuchi, N. Kokudo, and Y. Yamada, Anisocoria in liver recipients during the perioperative period: Two case reports. *Biosci Trends*, 2010. 4(3): p. 148-50.
 18. Ohtomo, N., T. Tomiya, Y. Tanoue, Y. Inoue, T. Nishikawa, H. Ikeda, Y. Seyama, N. Kokudo, J. Shibahara, M. Fukayama, K. Koike, H. Shirataki, and K. Fujiwara, Expression of alpha-taxilin in hepatocellular carcinoma correlates with growth activity and malignant potential of the tumor. *Int J Oncol*, 2010. 37(6): p. 1417-23.
 19. Mise, Y., H. Imamura, T. Hashimoto, Y. Seyama, T. Aoki, K. Hasegawa, Y. Beck, Y. Sugawara, M. Makuuchi, J. Nakajima, and N. Kokudo, Cohort study of the survival benefit of