

する。この間、根治的な局所治療を 2.9 回行っている。中期肝癌になった時点での年齢中央値は 69 歳、ICG は 32%とやや悪化している。このあと、肝動脈化学塞栓療法を主体とした治療を平均 4.8 回行い、2.1 年後に晩期肝癌に進展する。そして、十分な肝癌治療が行えない状態で 0.7 年後に死亡にいたる。死亡時点での患者年齢の中央値は 72 歳となっていた。

D. 考察

早期の小型で発見される肝癌は、反復して「根治的」な治療を繰り返して行いつつ病期が進行する状態が明らかとなった。この間に、自然経過もしくは治療介入による肝機能の悪化が緩徐にみられ、中期肝癌・晩期肝癌になり、生命予後を脅かす状態に進む。

この治療経過で、肝細胞癌の治療を十分に行いながら、肝機能を悪化させないことが重要であることが示されたとともに、治療方法の選択・治療回数・治療時

期などを考慮したうえで、医療経済・QOL などを含めて、総合的な患者予後を考慮していくべきであると考えられた。

E. 結論

小型で早期で見つかった肝癌症例の臨床経過が明らかとなった。疫学的立場から、また医療政策的な立場からも肝細胞癌症例の最適な治療アルゴリズムを検討するデータが得られた。

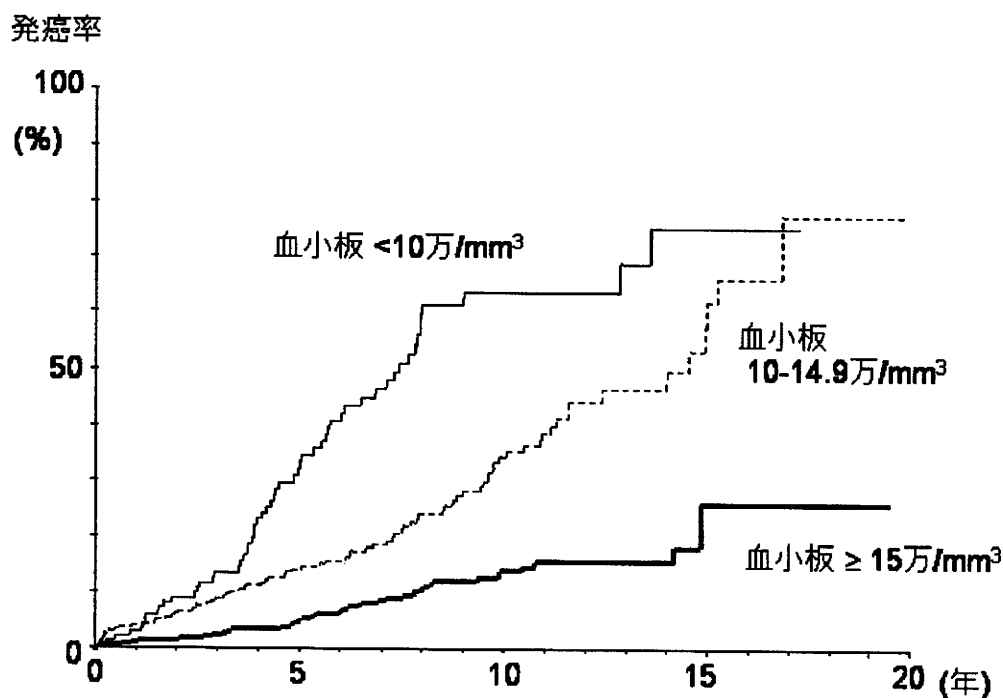
F. 健康危険情報 特になし

G. 論文発表

1. 論文発表
印刷中(Liver Internat 2011)
2. 学会発表
第 60 回アメリカ肝臓学会(AASLD)
2010 年 10~11 月 (Boston)

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



高感度 AFP-L3 測定による肝細胞癌の発癌予測

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：最近開発された高感度AFP-L3分画の測定法が、肝細胞癌（HCC）の発癌予測に有用であるか否かについて検討した。対象は大垣市民病院消化器科で経過観察中に3cm、3個以下で発見されたHCCのうちHCC診断日、診断から1年前、2年前、3年前の保存血清が使用可能であった104例とコントロールの非発癌例として年齢、性、成因（B型肝炎もしくはC型肝炎）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）をpropensity scoreでマッチさせた104例（最終観察日から1年前、2年前、3年前の保存血清有り）の計208例である。保存血清を用いて総AFP、高感度AFP-L3分画、DCPを測定した。総AFPおよびDCPにおいてはHCC診断1年前の値の上昇は認めなかった（HCC診断日の値が1年前に比し有意に上昇）が、高感度AFP-L3分画はHCC診断1年前に一部が上昇していた（HCC診断日の値と1年前の値に有意差無し）。さらに、発癌例と非発癌例で総AFP濃度分布に偏りを認めたため総AFP濃度が10ng/mL未満の症例（n=42）と10ng/mL以上（n=62）の2群に分けて診断前1年前での血清で高感度AFP-L3分画でどの程度診断可能かについて検討した。カットオフ値を7%とすると総AFP濃度が10ng/mL未満の症例では感度31.7%、特異度77.3%であった。10ng/mL以上の症例でも同様に感度37.3%、特異度72.2%であった。以上から総AFP濃度の上昇を認めない症例においても、高感度AFP-L3分画の上昇が認められた場合はHCCの合併が疑われるために積極的なCT/MRIを含めた画像診断による検査が望まれる。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器科 医長
杉原潤一 岐阜県総合医療センター消化器科 部長

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）診断に腫瘍マーカーとして、 α -fetoprotein（AFP）、lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein（AFP-L3 分画）およびDCP（des-gamma-carboxy prothrombinあるいはprotein induced vitamin K absence-II：PIVKA II）の3種類が頻用されている。2009年4月からはAFPとDCPの2つの腫瘍マーカーの同時測定が保険診療上認められ、肝癌診療ガイドライン（2009年版）では、対象者を高危険群（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変）と超高危険群（B型肝硬変、C型肝硬変）に分け、前者では6ヶ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー（AFPとAFP-L3%とDCP）の測定を、後者では3-4ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの測定に加え6-12ヶ月毎のCT/MRI検査（Option）が推奨されている。

これらの腫瘍マーカーは本来HCCの診断に使用されてきたが、近年、発生の予知に使用できないか検討されるようになった。AFP-L3%はAFPの特異性を向上させることを目的としてAFPの複合型糖鎖の癌性変化の一つをとらえたものである。従来の測定法では、AFP低値例でのAFP-L3%の検討は困難であった。今回われわれは高感度化された全自動蛍光免疫測定装置（ μ TAS Wako i30）を用いHCC診断前の保存血清を経時的に測定し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は2001年1月から2009年12月の間に経験したHCC796例中、HBVキャリアもしくはHCVキャリアで、3年以上前から定期的に経過観察され、発見時の腫瘍最

大径が3cm以下かつ3個以下で保存血清の得られた114例である。一方コントロールは同時期（2001年1月から2009年12月）に経験したHBVキャリアもしくはHCVキャリア非発癌例2830例中、肝細胞癌の発生無く（2009年12月時点）、3年以上定期的に経過観察され、血清保存の得られた1100例とした。これらを年齢、性、成因（HBVもしくはHCV）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）をpropensity scoreを用いてマッチさせた。各々、発癌群104例、非発癌群104例が選択された。これらの症例でHCC診断時（非発癌例では採集血清保存日）、1年前、2年前、3年前の保存血清でAFP、高感度AFP-L3分画、DCPを測定した。高感度法ではAFP-L1およびL3濃度が0.3ng/mLまで測定可能となった。

C. 研究結果

1) 背景因子

発癌群104例、非発癌群104例の背景因子を示す（表1）。年齢、性、成因、Child-Pugh分類、ALT、血小板に差は認めていない。HCC発生例の診断時のHCCの背景因子を示す（表2）。年齢は 69.3 ± 8.7 歳、男性58例、女性46例、B型14例、C型89例、B+C型1例、腫瘍最大径は 1.9 ± 0.9 cm、単発72例、多発32例、stageはIが49、IIが41例、IIIが14例であった。

表1、背景因子

	発癌群 (n=104)	非発癌群 (n=104)	p
年齢	67 (37-81)	68 (14-84)	0.9798
性 (男/女)	58/46	47/47	0.8991
成因 (B/C/B+C)	14/89/1	14/89/1	1.0000
Child分類 (A/B/C)	82/18/4	84/17/3	0.9066
ALT	49 (7-361)	46 (12-321)	0.5818
血小板	10.1 (3.2-34.0)	12.1 (2.1-41.4)	0.1498

表2、肝細胞癌の背景因子

症例数		104
年齢	Mean±SD	62.3 ± 8.7
性別	Male Female	58 (56) 46 (44)
成因	B C Hc	11 (13) 89 (86) 11 (11)
最大腫瘍径 (cm)	Mean±SD	1.9 ± 0.6
腫瘍個数	単発 多発	72 (69) 32 (31)
stage	I II III	19 (17) 11 (9) 11 (11)

カッコ内は%

2) 各種腫瘍マーカーにおける HCC 発生の予測

図1は発癌群104例の3年前、2年前、1年前、診断時のAFP値を示したものである。AFPの中央値はそれぞれ3年前10.3ng/mL (0.8-627.1)、2年前11.1ng/mL (0.5-238.9)、1年前10.3ng/mL (0.7-183.7)、診断時13.1ng/mL (0.7-2260.1)を示した。診断日のAFP値は1年前、2年前、3年前のAFP値より有意に高値であった。

図1、AFP 分布図

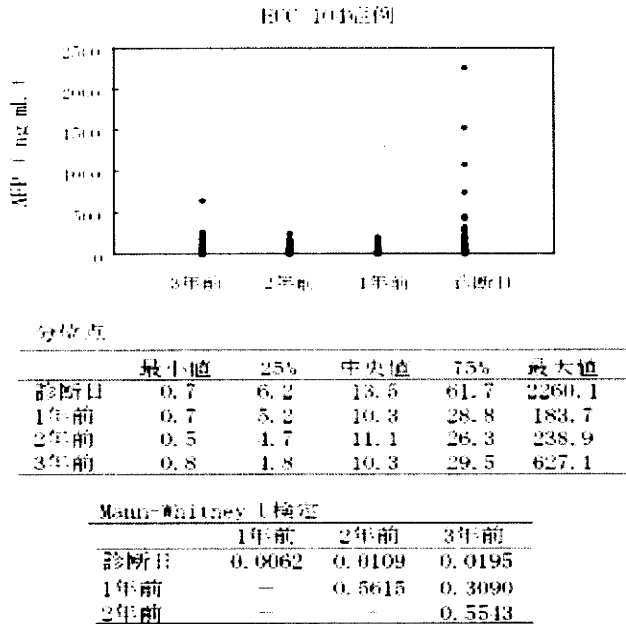
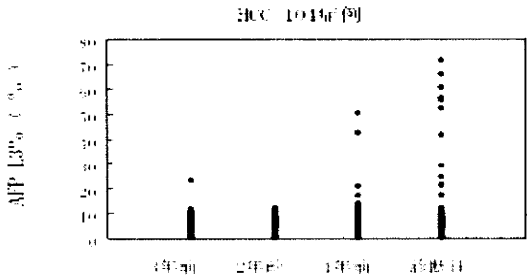


図2は発癌群104例の3年前、2年前、1年前、診断時のAFP-L3値を示したものである。高感度AFP-L3値の中央値はそれぞれ3年前5.0% (0.5-23.1)、2年前5.1% (0.5-11.9)、1年前6.0% (0.5-50.6)、診断時5.4% (0.5-71.3)を示した。診断日の高感度AFP-L3値は2年前、3年前の高感度AFP-L3値より有意に高値であったが、1年前の高感度AFP-L3値とは有意差を認めなかった。すなわち高感度AFP-L3値は1年前から1部の症例で上昇していた。

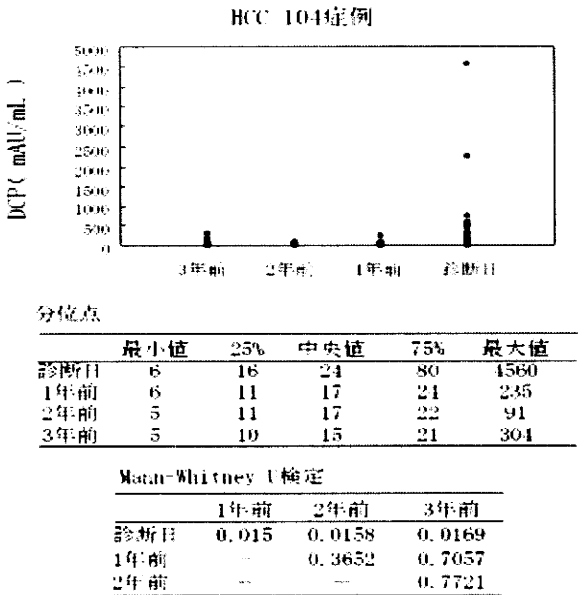
図3は発癌群104例の3年前、2年前、1年前、診断時のDCP値を示したものである。DCPの中央値はそれぞれ3年前15mAU/mL (5-304)、2年前17mAU/mL (5-91)、1

図2、高感度AFP-L3% 分布図



年前17mAU/mL (6-235)、診断時24mAU/mL (6-4560)を示した。診断日のDCP値は1年前、2年前、3年前のDCP値より有意に高値であった。

図3、DCP 分布図



3) 高感度AFP-L3値の発癌予測における感度特異度

発癌群104例と発癌群のAFP値に偏りが認められたため(発癌群と非発癌群で1年前、2年前、3年前のAFP値はそれぞれ10.3ng/mL [0.8-627.1]と6.2ng/mL [0.8-1131.4]、11.1ng/mL [0.5-238.9]と5.6ng/mL

[0.9-185.7]、10.3ng/mL [0.7-183.7] と4.6ng/mL [0.7-155.3])、AFP-L3値による発癌予測の感度と特異度はAFP10ng/mL未満の症例とAFP10ng/mL以上の症例に分けて行った。カットオフ値は5%、6%、7%、8%、9%、10%で検討した。感度の検討では、カットオフ値を7%とするとAFP10ng/mL未満の症例では35.7%、

表1、高感度AFP L3%の特異度

AFP 10 ng/mL 未満 (Non HCC 67 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
1年前	71.2%	74.2%	77.3%	86.4%	92.4%	95.5%
2年前	70.1%	76.1%	80.6%	86.6%	91.0%	97.0%
3年前	65.1%	73.0%	79.4%	85.7%	92.1%	96.8%

AFP 10 ng/mL 以上 (Non HCC 37 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
1年前	36.1%	52.8%	72.2%	80.6%	88.9%	94.4%
2年前	35.1%	51.4%	78.1%	81.1%	86.5%	91.9%
3年前	37.8%	59.5%	73.0%	83.8%	89.2%	94.6%

AFP10ng/mL以上の症例では41.9%であった (表3) 。
 一方、特異度はカットオフ値を同じく7%とすると、AFP10ng/mL未満の症例では77.3%、AFP10ng/mL以上の症例では72.2%であった (表5) 。

表3、高感度AFP L3%の感度

AFP 10 ng/mL 未満 (HCC 12 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
診断日	50.0%	42.9%	35.7%	28.2%	21.4%	16.7%
1年前	56.1%	48.8%	31.7%	17.1%	9.8%	9.8%
2年前	37.8%	29.7%	21.6%	10.8%	10.8%	10.8%
3年前	16.2%	11.0%	25.6%	15.4%	12.8%	7.7%

AFP 10 ng/mL 以上 (HCC 62 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
診断日	56.5%	50.0%	41.9%	24.2%	21.0%	16.1%
1年前	64.1%	52.5%	37.3%	25.4%	13.6%	10.2%
2年前	68.4%	36.8%	29.8%	14.0%	7.0%	3.5%
3年前	54.5%	10.0%	23.6%	10.9%	5.5%	3.6%

E. 結論

高感度AFP-L3分画の測定法が開発され、従来測定の情報性が低かったAFP低濃度域 (AFP20ng/mL未満) でのAFP-L3値の測定が可能となった。この方法を用いて発癌予測が可能かどうかについて検討した。

- ① AFPとDCPでは診断日の値は1年前の値に比して有意に上昇しており、診断日1年前での予測は困難であると考えられた。これに対して、高感度AFP-L3値は一部の症例で1年前から上昇しており、診断日と1年前の値に有意差を認めなかった。
- ② AFP-L3値のカットオフ値を7%と設定すると、AFP10ng/mL未満の症例での感度は31.7%、特異度77.3%であった。

以上から、AFP値の上昇の認められない症例においてもAFP-L3値の上昇が認められれば、HCCの発生が疑われるため、頻繁なAFP-L3の測定およびCT/MRIを含めた積極的な画像診断による診断が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

- 論文発表
 - Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A. Amino Acid Substitutions in the Hepatitis C Virus Core Region are Associated with Post-operative Recurrence and Survival of Patients with HCV Genotype 1b-associated Hepatocellular Carcinoma. Annals of Surgery (in press).
 - Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical Utility of High Sensitive *Lens Culinaris* Agglutinin-Reactive Alpha -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma Patients with Alpha-Fetoprotein Less Than 20 ng/mL. Cancer Science (in press).
 - Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. Am J Roentogenol (in press).
 - Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. J Gastroenterol (in press).
 - Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol (in press).
 - Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. J Gastroenterol (in press).
 - Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. J Med Virol (in press).
 - Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. An early viral response to standard interferon-alpha identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1. J Med Virol 2010; 82: 1537-1544.
 - 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; 40: 667-685.
10. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2662-2670.
 11. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* (in press).
 12. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, Kumada T, Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M for Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol* (in press).
 13. Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Transient reappearance of serum hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b. *J Clin Virol* 2010; 47: 258-262.
 14. Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Dereglulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. *Pathol Int* 2010; 60: 351-357.
 15. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1072-1078.
 16. Yasuda E, Kumada T, Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O. Evaluation of clinical utility of Glypican-3 (GPC3), measured by a commercially available ELISA kit with GPC3 antibody, as a serological and histological marker for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40: 477-485.
 17. Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J Med Virol* 2010; 82: 539-545.
 18. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 745-749.
 19. Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010; 30: 527-537.
 20. 多田俊史, 熊田卓, 桐山勢生, 豊田秀徳 生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例の検討 肝臓 (0451-4203)51 巻 11 号 Page684-685(2010.11)
 21. 小川定信, 川地俊明, 船坂佳正, 石川照芳, 熊田卓, 豊田秀徳, 曾根康博 【肝臓の EOB・プリモビスト造影 MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】 肝細胞癌 肝細胞造影相で hypointensity を呈する乏血性結節(非濃染結節)のリスクについて 日独医報(0912-0351)55 巻 2 号 Page151-158(2010.09)
 22. 熊田卓 【肝癌治療と DPC】 DPC とは 消化器内科 (1884-2895)51 巻 3 号 Page267-272(2010.09)
 23. 前田敦行, 磯谷正敏, 金岡祐次, 高橋祐, 熊田卓, 豊田秀徳, 内山良 【肝癌治療と DPC】 診断群包括評価(DPC)時代の肝細胞癌肝切除 消化器内科 (1884-2895)51 巻 3 号 Page292-297(2010.09)
 24. 熊田卓, 松田康雄, 飯島尋子, 小川眞広, 工藤信樹, 小原和史, 紺野啓, 高倉玲奈, 西田陸, 南康範, 森秀明, 山田昌彦, 日本超音波医学会用語・診断基準委員会肝腫瘍の超音波診断基準(案) 超音波医学 (1346-1176)37 巻 2 号 Page157-166(2010.03)
 25. 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 多田俊史, 高木万起子, 細川貴範, 荒川恭宏, 藤森将志, 濱口知成 【肝疾患における血液生化学検査、肝炎ウイルスマーカー、腫瘍マーカーの見方】 肝疾患における血液生化学検査の臨床的意義 AST、ALT、AST/ALT 肝・胆・膵(0389-4991)60 巻 4 号 Page521-530(2010.04)
 26. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 竹島賢治, 小川定信, 乙部克彦, 中野雅行 肝細胞癌の診断における perfluorobutane 造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関する検討 肝臓 (0451-4203)51 巻 3 号 Page99-106(2010.03)
 27. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏 【肝癌診療のアルゴリズム 2010】 肝癌の診断 肝臓スクリーニングにおける腫瘍マーカー 臨床消化器内科(0911-601X)25 巻 4 号 Page437-442(2010.03)

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）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成22年度 分担研究報告書

研究分担者 鳥村拓司

研究要旨

肝細胞癌患者の予後改善には肝細胞癌の早期発見とともに腫瘍肉眼型をもとにした最適な治療法の選択が重要となる。今年度は、近年導入されたプリモビストMRIとソナゾイド造影腹部超音波検査が肝細胞癌のきっかけ診断および治療法の選択に有用であったかを検証した。その結果、プリモビストMRIの造影早期の腫瘍濃染率は42.5%、CTの造影早期の腫瘍濃染率は54.2%で有意な差は認められなかった。腫瘍径15mm以下の200結節における検討ではすべてのsequenceによる腫瘍検出率はプリモビストMRIで97.5%、CTは77.5%と有意にプリモビストMRIのほうが検出率は良好であった。しかし、高分化肝細胞癌と前癌病変であるDysplastic noduleとの鑑別はプリモビストMRI単独では困難であった。腫瘍径3cm以下の肝細胞癌におけるソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予想一致率は単純結節型が85.7%、単純結節周囲増殖型が75.0%、多結節癒合型が85.7%であり、全体として82.5%と良好であった。無再発生存期間と腫瘍肉眼径との関係はラジオ波焼灼療法では腫瘍径20mm以下では各肉眼型肝で差は認められなかったが、腫瘍径が20~30mmでは単純結節型に比べ単純結節周囲増殖型と多結節癒合型は有意に短かった。一方、外科的切除では各々の腫瘍肉眼型間で差は無かった。以上の結果から、肝細胞癌患者の予後をより改善するに、プリモビストMRIで腫瘍結節を早期に発見し、ソナゾイド造影腹部超音波検査により腫瘍肉眼型を予測し適切な治療法を選択することが重要であると考えられた。

A. 研究目的

2006年の本邦における肝細胞癌による死亡者数は33,662人、全癌死の10.2%を占めている。死亡数は、男性では肺癌、胃癌について肝癌は第3位、女性では胃癌、肺癌、結腸癌、乳癌について第5位である。本邦における肝細胞癌の特徴は、背景肝病変のうち約80%はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患、10~15%はB型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患より発症することである。さらに、慢性肝疾患のうち肝硬

変症に限るとC型肝炎ウイルスに起因する場合7~10%が、B型肝炎ウイルスに起因する場合4%程度が毎年発症するといわれている。

近年、肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかにエタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法が導入され肝切除とほぼ同等の治療成績を挙げている。これら根治的治療を行える手技が普及したことにより比較的早期の肝細胞癌の予後は改善され、当科においても日本肝がん取扱規約のステージ

る。これら根治的治療を行える手技が普及したことにより比較的早期の肝細胞癌の予後は改善され、当科においても日本肝がん取扱規約のステージ 1 の癌の 5 年生存率は 70 % となっている。一方、進行肝細胞癌の予後は分子標的治療薬のソラフェニブが導入されたとはいえ依然不良である。このような現状を踏まえると、肝細胞癌患者の予後を改善するという見地からは根治的治療を可能とするために肝細胞癌の早期発見はより重要となった。我々は、平成 19 年度からの肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究においての本研究において、ハイ・リスクグループを集中的にサーベイランスすることが肝細胞癌の早期発見に役立つことを明らかにした。しかし、近年、肝細胞癌の発見時の平均腫瘍径は約 10 年前と変化がないことが明らかとなり、通常の腹部超音波検査、CTscan, MRI, 腫瘍マーカーを用いたサーベイランス システムが限界に近づいたことを示していると思われる。よって、腫瘍の早期発見の診断能を向上させるには新たな画像診断装置が必要と思われる。一方、肝細胞癌患者の予後を改善するには腫瘍の早期発見とともに、発見された腫瘍に対し最も適した治療法を選択することも重要である。我々は、肝細胞癌の腫瘍肉眼型が腫瘍の脈管浸潤や肝内転移能など病理学的悪性度と関連があることを報告してきた。

今回、我々はプリモビスト MRI による腫瘍検出能の評価とソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予測効果について検討した。

B. 研究方法

プリモビスト MRI を用いた検討

対象患者と検査方法

2008 年 2 月から 2010 年 3 月までにプリモビスト MRI を施行しさらにその結節に対し狙撃針生検を行い診断が確定した 233 例、379 結節のうち腫瘍径 15 mm 以下でかつダイナミック CT も施行した 130 例、200 結節を対象とした（男性 88 例、女性 42 例、HCV; 115 例、HBV; 5 例、HCV+HBV; 2 例、non B non C; 8 例）。平均腫瘍径: 12 mm。肝予備能は Child-Pugh class A は 110 例、B+C は 20 例であった。プリモビスト MRI 撮影は Gd-E0B-DTPA を 0.1 mL/Kg で急速注入し撮像タイミングは動脈相は注入後 20-35 秒後、門脈相は 60 秒後、平衡相は 150 秒後、肝細胞造影相は 10, 15, 20 分後に撮影した。

評価

検討項目はプリモビスト MRI とダイナミック CT における造影早期相での腫瘍濃染効果の比較、両者の全ての sequence における結節の検出頻度の比較、プリモビスト MRI における肝細胞相での腫瘍分化度別の信号パターンの比較および各々の信号パターンでの造影効果の比較を行った。

ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予想の検討

対象患者と検査方法

2007 年 10 月から 2009 年 2 月までに久留米大学病院へ入院した腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌患者 97 例。このうちラジオ波焼灼療法は 57 例に施行され、外科的切除は 40 例に行われた。ソナゾイド腹部超音波検査の検査方法：超音波診断装置：LOGIQ 7, 撮像

モード; Coded Phase inversion mode、
MI 値: 0.16~0.24、ダイナミックレ
ンジ: 50~60、フレームレート: 10Hz
前後、投与量: Sonazoid 0.01ml/kg
急速静脈内投与。観察: Vascular
phase: 15~90 秒。Kupffer phase: 10
分。

評価

ラジオ波焼灼療法および外科的切除
における腫瘍肉眼型別の無再発生存
期間、および外科的切除を行った 40
例におけるソナゾイド腹部超音波検
査による腫瘍肉眼型予想的中率を
評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究のため、患者の
同意は得ることができなかったが研
究が患者の不利益にならないよう極
力配慮した

C. 研究成果

プリモビスト MRI を用いた検討

プリモビスト MRI とダイナミック CT
における腫瘍の早期濃染はプリモビ
スト MRI で 195 例中 83 例 (42.5%) に
認められた。ダイナミック CT では 155
例中 84 例 (54.2%) に認められ、両群間
に有意な差は認められなかった。腫瘍
径 15 mm 以下の 200 結節での検討にお
いて、全ての Sequence における腫瘍
検出能はプリモビスト MRI で 195 結節
(97.5%) が検出された。一方、ダイナ
ミック CT では、155 結節 (77.5%) が検
出され腫瘍の検出能はプリモビスト
MRI のほうが有意に優れていた。肝細
胞相における信号パターンは低分化
肝細胞癌の 1 例は低信号を呈したが、
中分化肝細胞癌では 13 例 (77%) が低

信号、4 例が高信号を呈した。高分化
肝細胞癌では 132 例 (86%) が低信号、
21 例が高信号を呈した。また、高分
化肝細胞がんとの鑑別が問題となる
Dysplastic nodule では 19 例 (66%) が
低信号を呈した。以上より、肝細胞相
の信号パターンでは腫瘍分化度や高
分化肝細胞癌と Dysplastic nodule と
の鑑別はできないと思われる。さらに、
腫瘍の早期濃染は低分化、中分化肝細
胞癌では全例で認められたが、高分化
肝細胞癌では肝細胞相で等~高信号
を呈する腫瘍のうち 21 例中 15 例
(71%) で早期濃染は認められず、同様
に、肝細胞相で低信号を示すもののう
ち、132 例中 76 例 (56%) で早期濃染は
認められなかった。Dysplastic
nodule においても、肝細胞相で等~
高信号を呈する腫瘍のうち 10 例中 9
例 (90%) で早期濃染は認められず、肝
細胞相で低信号を示すもののうち、19
例中 18 例 (94.7%) で早期濃染は認め
られなかった。以上より、早期濃染の
有無でも高分化肝細胞癌と
Dysplastic nodule の鑑別は困難と思
われる。

ソナゾイド腹部超音波検査による腫 瘍肉眼型に関する検討

肝細胞癌の肉眼型は腫瘍の脈管浸潤
や肝内転移と密接な関係がある。腫瘍
径 20 mm 以下の 44 結節と、20~30 mm
の 76 結節による検討では、単結節型
で腫瘍径 20 mm 以下では 17.2%に脈管
浸潤が見られ、腫瘍径 20~30 mm では
28.9%にみられた。しかし、肝内転移
は認められなかった。単純結節周囲増
殖型では腫瘍径 20 mm 以下で 57.2%、
腫瘍径 20~30 mm で 79.2%に脈管浸潤が、

33.3%に肝内転移が見られた。多結節癒合型では腫瘍径 20 mm 以下で 75%に、腫瘍径 20~30 mm で 78.6%に脈管浸潤が見られた。肝内転移は腫瘍径 20 mm 以下で 12.5%, 腫瘍径 20~30 mm で 28.6%に認められた(表 1)。

表1 ソナゾイド造影超音波検査による検討

	腫瘍内眼型と脈管浸潤		腫瘍内眼型と肝内転移	
	腫瘍径 ≤20mm (44結節)	20mm~30mm (76結節)	腫瘍径 ≤20mm (44結節)	20mm~30mm (76結節)
単純結節型	17.2% (5/29)	28.9% (11/38)	0.0% (0/29)	0.0% (0/38)
単純結節周囲増殖型	57.2% (4/7)	79.2% (19/24)	0.0% (0/7)	33.3% (8/24)
多結節癒合型	75.0% (6/8)	78.6% (11/14)	12.5% (1/8)	28.6% (4/14)

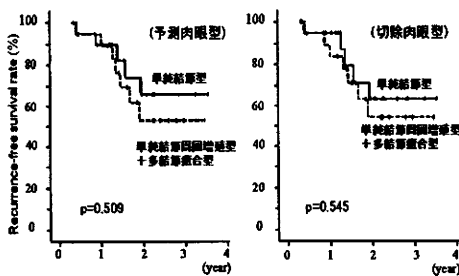
ソナゾイド造影腹部超音波検査と実際の腫瘍肉眼型の一致率は単純結節型で 85.7%, 単純結節周囲増殖型で 75%, 多結節癒合型で 85.7%, 全体で 82.5%と良好であった(表 2)。

表2 治療前画像による肉眼型予測的中率
切除標本による肉眼型診断

	単純結節型	単純結節周囲増殖型	多結節癒合型	合計
単純結節型	18(85.7%)	2	1	21
単純結節周囲増殖型	1	9(75.0%)	0	10
多結節癒合型	2	1	6(85.7%)	9
合計	21	12	7	40

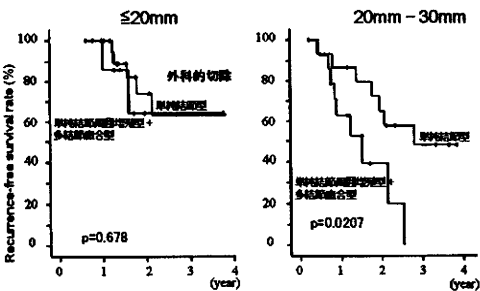
予測腫瘍肉眼型別の治療成績の比較では、外科的切除では単純結節型で 1, 2 年無再発生存率が 95.0%, 63.3%, 単結節周囲増殖型+多結節癒合型で 1, 2 年無再発生存率は 89.2%, 54.2%であり両群間に有意な差は認められなかった(図 2)。

(図2) 肉眼型別の外科的切除における無再発生存期間の比較
(腫瘍径<30 mm)



しかし、ラジオ波焼灼療法では腫瘍径 20 mm 以下では単純結節型で 1, 2 年無再発生存率が 100%, 73.9%、単結節周囲増殖型+多結節癒合型で 1, 2 年無再発生存率は 100%, 64.3%であり両群間に有意さは無かった。しかし、腫瘍径 20~30 mm では、単純結節型で 1, 2 年無再発生存率が 95.0%, 63.3%であり、単結節周囲増殖型+多結節癒合型で 1, 2 年無再発生存率は 89.2%, 54.2%と有意に単純結節型で良好であった(図 3)。

(図3) 腫瘍径別の無再発生存期間の比較 (PRFA群)



以上の結果から、ソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼予測は臨床的に重要であり、腫瘍径が 20~30 mm の肝細胞癌症例で単結節周囲増殖型や多結節癒合型と診断された場合は、積極的に外科的切除を行うことが治療後再発を予防するのに有用であると考えられた。

D. 考察

当院でサーベイランスを行っている間に肝細胞癌が発見された患者群で腫瘍発見時の平均腫瘍径は約 10 年前と最近で差は見られなかったことを前回の分担研究において明らかにした。このことは、現在サーベイランスに用いられている医療器具、腫瘍マーカーなどの感度がある程度限界に達していることを示唆しており、肝細胞癌のサーベイランスにおいて今以上の成果を挙げるためには新たなモダリティーの導入が必要と考えられる。また、肝細胞癌患者の予後を改善するためには、早期発見は重要な因子であるが、その他に腫瘍の状態に最も即した治療法を選択することも大切である。我々は、以前から肝細胞癌の肉眼腫瘍型が予後に重要な影響を与えることを報告してきた。

今回は、近年導入された画像診断装置であるプリモビスト MRI の肝細胞癌検出能とソナゾイド腹部超音波検査による肉眼腫瘍型の予測的中率および肉眼腫瘍型別の治療成績について検討した。

プリモビスト MRI の造影早期の腫瘍濃染能はダイナミック CT とほぼ同等であり、全ての sequence を用いた腫瘍結節の検出能はダイナミック CT に比べ優れていた。さらに、プリモビスト MRI は放射線被爆の心配がなく頻回に検査可能であるという利点もあり、将来的にはダイナミック CT に代わりサーベイランスの重要なモダリティーとなることが期待される。しかし、前がん病変である Dysplastic nodule と高分化肝細胞癌とを鑑別することは不可能であ

った。

ソナゾイド腹部超音波検査は 30 mm 以下の肝細胞癌において 82.5% の確立で肉眼腫瘍型を予測することが可能であった。単結節周囲増殖型や多結節癒合型では同等の腫瘍径の単純結節型に比べ、腫瘍の脈管浸潤や肝内転移が高頻度に認められ、無再発生存期間も不良である。さらに、腫瘍径が 20~30 mm の肝細胞癌症例のうちラジオ波焼灼療法を行った単結節周囲増殖型や多結節癒合型は外科的切除例に比べて有意に無再発生存期間が短かった。このことは、例えばラジオ波焼灼療法が可能な症例でも、腫瘍径が 20~30 mm で肉眼腫瘍型が単結節周囲増殖型や多結節癒合型であれば積極的に外科的切除を選択すべきであることを示唆していると考えられる。

E. 結論

プリモビスト MRI 検査は肝内の腫瘍生結節の早期発見に有用であり、ソナゾイド腹部超音波検査は肉眼腫瘍型の予測に優れ症例に即した治療法を選択に有用である。よって、これらのモダリティーは今後肝細胞癌患者の予後改善に役立つと思われる。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照
2. 学会発表

1. Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, Ueno T, Yano H, Sata M. Low

- dose metronomic chemotherapy of S-1 and Vandetanib produces nontoxically good therapeutic results for hepatocellular carcinoma (HCC). Washington, DC, USA, 2010 年 4 月 17 日.
2. 永松洋明、平城 守、佐田通夫、徳安秀紀、澤田昌幸、天野恵介、吉田 博、岩本英希、鳥村拓司. Stage IV-A 肝細胞癌症例に対する長期予後を目標とした集学的治療. 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: A231.
 3. 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 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51: A84.
 4. 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 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51: A164.
 5. 永松洋明、岩本英希、澤田昌幸、天野恵介、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. Stage-IV 肝細胞癌症例に対する New FP 療法 - 腫瘍, 個体条件による効果の比較 -. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51: A183.
 6. 黒木淳一、鳥村拓司、岩本英希、相野 一、新関 敬、永松洋明、福島博文、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: A183.
 7. 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: A202.
 8. 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: A315.
 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 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 回日本肝癌研究会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
 10. 永松洋明、岩本英希、徳安秀紀、池園 友、澤田昌幸、天野恵介、

- 吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. 長期予後を目標とした進行肝細胞癌に対する治療の工夫. 第 46 回日本肝癌研究会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
11. 住江修治、黒松亮子、奥田康司、高田晃男、中野聖士、佐谷 学、黒木淳一、新関 敬、岩本英希、相野 一、鳥村拓司、佐田通夫. 腫瘍肉眼型の治療前予測における Gd-E0B-DTPA 造影 MRI の有用性. 第 46 回日本肝癌研究会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
12. Iwamoto H, Torimura T, Ueno T, R. Kerbel, Sata M. Metronomic chemotherapy of S-1 and vandetanib: an efficacious and non-toxic treatment for hepatocellular carcinoma. Montreal, Canada, 2010 年 9 月 10 日.
13. Nagamatsu H, Torimura T, Iwamoto H, Sata M. Multicentric phase ii study evaluating the clinical effects of intra-arterial combination therapy of cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil infusion for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. 4th ILCA Annual Conference, Montreal, Canada, 2010 年 9 月 10 日.
14. 岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌における S-1 を用いたメトロノミックケモセラピーと vandetanib 併用の有効性検討: 血管新生抑制による抗腫瘍効果. JDDW(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), 横浜, 2010 年 10 月 13 日. 肝臓 2010; 51: A447.
15. 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-E0B-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: A563.
16. 新関 敬、黒木淳一、相野 一、岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 当院における Stage4-A HCC に対する New FP 療法の短期治療成績. JDDW(第 14 回日本肝臓学会大会), 横浜, 2010 年 10 月 13 日. 肝臓 2010; 51: A569.
17. 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: A620.
18. 岩本英希、永松洋明、鳥村拓司、黒木淳一、新関 敬、相野 一、中野聖士. 遠隔転移を有する進行肝細胞癌に対する治療成績. JDDW(第 14 回日本肝臓学会大会), 横浜, 2010 年 10 月 13 日. 肝臓 2010; 51: A620.
19. 永松洋明、鳥村拓司、新関 敬、田尻能祥、松垣 諭、梶原雅彦、岩本英希、黒木淳一、佐田通夫. 進

行肝細胞癌に対する New FP 療法の
多施設共同 Phase II 試験. 第 48
回日本癌治療学会学術集会, 京都,
2010 年 10 月 28 日.

20. 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.
21. Iwamoto H, Torimura T, Nakamura
T, Yano H, Ueno T, Sata M. Effect
of metronomic chemotherapy with
S-1 + vandetanib in a mouse model
of hepatocellular carcinoma.
The 61st Annual Meeting of the
American Association for the
Study of Liver Diseases (AASLD),
Boston, USA, 2010 年 10 月 29 日.
Hepatology 2010; 52(4): 944A.
22. Nagamatsu H, Torimura T, Niizeki
T, Tajiri N, Matsugaki S,
Kajiwar M, Iwamoto H, Kurogi J,
Sata M. Multicentric phase II
study evaluating the clinical
effects of intra-arterial
combination therapy of
cisplatin suspension in
lipiodol and 5-fluorouracil
infusion for unresectable
advanced hepatocellular
carcinoma. The 61st Annual
Meeting of the American
Association for the Study of
Liver Diseases (AASLD), Boston,
USA, 2010 年 10 月 29 日.

Hepatology 2010; 52(4): 1144A.

1) 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
なし

論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takata A, Kuromatsu R, Ando E, Iwamoto H, Fukushima N, Sumie S, Torimura T, Sata M	HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection	Int J Mol Med	28	249-258	2010
Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M	Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C	Hepatol Res	40	911-922	2010
Nakano M, Ando E, Kuromatsu R, Torimura T, Sumie S, Takata A, Fukushima N, Kurogi J, Nizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Sata M	Recent progress in the management of hepatocellular carcinoma detected during a surveillance program in Japan	Hepatol Res	40(10)	989-996	2010
Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Iwamoto H, Sumie S, Torimura T, Sata M	Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-Fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis	Aliment Pharmacol Ther	32(4)	543-550	2010

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鳥村拓司、佐田通夫	肝・胆道系癌候群(第2版) - その他の肝・胆道系疾患を含めて - II. 肝臓編(下) 肝細胞癌・肝細胞癌の類似疾患(肝臓癌の結核性疾患)肝臓癌腫瘍		別冊日本臨床 新領域別癌候群シリーズ	日本臨床社		2010	154-158

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ
1) 田中純子	スクリーニングの理論	予防医学指導 士テキスト 編集委員会	予防医学指導士テキスト	日本予防医 学会	岡山	2010	145-150
2) 田中純子、秋田智之	医用データと統計的推測の考え方	予防医学指導 士テキスト 編集委員会	予防医学指導士テキスト	日本予防医 学会	岡山	2010	151-156
3) 田中純子	医学研究のデザイン	予防医学指導 士テキスト 編集委員会	予防医学指導士テキスト	日本予防医 学会	岡山	2010	157-159
4) 田中純子	肝炎ウイルスの感染予防について	泉 並木	ガイドライン/ガイダンス 慢性肝炎	日本医事新 報社	東京	2011	14-19
5) 池田健次、熊田博光	インターフェロン (IFN) によるHCV関連 肝癌根治療法後の再発抑制		犬山シンポジウム記録	Medical Tribune	東京都	2010	85-92
6) 島村拓司、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) VII 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	日本臨床社		2010	154-158
7) 相崎英樹	コレステロールとスフィンゴ脂質 のC型肝炎ウイルス生活環におけ る役割	ミノファーマ ン製薬	Minophagen medical review		東京	2010	1-10
8) 鈴木哲朗、原弘道、相 崎英樹、鈴木亮介、政 木隆博	C型肝炎ウイルスの複製と粒子形 成	日本ウイルス 学会	雑誌ウイルス		東京	2011	87-92
9) 本多彰、松崎達司	胆道感染症	渡辺純夫 編 集	医学スーパーラーニングシ リーズ：消化器内科学	シュプリン ガー・ジャ パン株式会 社	東京都	2010	293-295
10) 池上正、松崎達司	胆嚢腺筋腫症、胆嚢ポリープ	渡辺純夫 編 集	医学スーパーラーニングシ リーズ：消化器内科学	シュプリン ガー・ジャ パン株式会 社	東京都	2010	297-298
11) 松崎達司	薬物性肝障害	金澤一郎、永 井良三 編集	今日の診断指針(第6版)	医学書院	東京都	2010	782-785
12) 松崎達司	肝臓に対する陽子線治療	幕内雅敏、菅 野健太郎、工 藤正俊 編集	医学書院・今日の消化器 疾患治療指針(第3版)	医学書院	東京都	2010	660-661
13) 松崎達司	胆汁うっ滞性肝障害	大内尉義 著	疾患と治療薬 (改訂第6 版)	南江堂	東京都	2010	268-270
14) 松崎達司、本多彰、池 上正	胆汁酸とその分画、各種抱合体分 画	日本臨床・血 液・尿化学検 査 免疫学的 検査(第7版)	日本臨床・血液・尿化学 検査 免疫学的検査(第7 版) 2	日本臨床社	大阪府	2010	68-72

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ
15) 本多彰, 池上正, 松嶋靖司	肝細胞癌以外の肝腫瘍 肝嚢胞 腺腫		日本臨床・特殊号:別冊 肝・胆道系症候群2 肝臓編(下)	日本臨床社	大阪府	2010	164-166
16) 松嶋靖司	放射線治療	日本肝臓学会編集	医学書院・肝臓の治療マニュアル(第2版)	医学書院	東京都	2010	105-109
17) 熊田卓、豊田秀徳	5 肝臓の診断 A 腫瘍マーカー	日本肝臓学会編	肝臓診療マニュアル 第2班	医学書院	東京	2010	32-35
18) 熊田卓、豊田秀徳	7 肝臓の治療効果の判定の仕方 D 腫瘍マーカーによる効果判定	日本肝臓学会編	肝臓診療マニュアル 第2班	医学書院	東京	2010	136-138
19) 熊田卓	B C型肝炎 19 ALT正常のC型キャリアと考えられたが、肝生検で線維化が進展していた症例	工藤正俊、泉並木	症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	124-127
20) 熊田卓、豊田秀徳、多田俊史	3 肝臓診断・治療 (1)高感度AFP-L3分画の肝細胞癌診療に与えるインパクト	小俣政夫、河田純男、横須賀収、工藤正俊、榎本信幸	肝疾患Review2010-2011	日本メディカルセンター	東京	2010	189-193
21) 高木万紀子、熊田卓	1.肝臓の画像所見と鑑別診断 1) 肝細胞癌	工藤正俊、山雄健次	見逃し、誤りを防ぐ 肝・胆・膵臓画像アトラス	羊土社	東京	2010	76-85

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kamada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, <u>Tanaka J</u> , Chayama K	Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems	Hepatology Research	40	1082-1091	2010
2) 田中純子、松尾順子	ウイルス肝炎の疫学	最新医学	65(9)	13-20	2010
3) 田中純子、片山恵子	B型およびC型肝炎ウイルス感染	治療学	44(9)	14-17	2010
4) 栗屋智一、川上由育、亀田美保、沈永新、金光昭子、吉次美 幸、梶原繁信、池田博明、田中純子、木平健治、茶山一彰	「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応	広島医学	63(11)	727-732	2010
5) 井廻道夫、田中純子、熊田博光、小池和彦	肝炎ウイルス感染の現状と新しい治療法	治療学	44(9)	73-80	2010
6) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, <u>Tanaka J</u> , Yoshizawa H	Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus	J Gastroenterol	in press		2010
7) <u>Tanaka J</u> , Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Total Numbers of Undiagnosed Carriers of Hepatitis C and B Viruses in Japan Estimated by Age- and Area-specific Prevalence on the National Scale	Intervirology	in press		2011
8) Tomoguri T, Katayama K, <u>Tanaka J</u> , Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Interferon Alone or Combined with Ribavirin for Acute Prolonged Infection with Hepatitis C Virus in Chimpanzees	Intervirology	in press		2011
9) 日野啓輔	肝発癌における鉄代謝異常と脂質代謝異常のクロストーク	平成20年度両備櫻園記念財団研究助成金による研究報告	25	114-121	2009
10) 日野啓輔 他	慢性肝障害における鉄代謝異常と除鉄療法	日本内科学会雑誌	99	1248-1254	2010
11) 日野啓輔 他	C型慢性肝炎・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における鉄代謝と酸化ストレス	日本医師会雑誌	139	301-305	2010
12) 是永匡紹、坂井田功、日野啓輔	PegIFN/RBV療法無効例への工夫-再燃・null例への再治療の試み-	消化器内科	50	595-600	2010
13) 富山恭行、日野啓輔	肝疾患の地域連携医療-肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用- B型肝炎とC型肝炎治療薬	肝胆膵	61	853-60	2010
14) 日野啓輔	高齢者における肝庇護療法についての再考	CLINICIAN	57	20-25	2010
15) Namiki I, Nishiguchi S, <u>Hino k</u>	Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009)	Hepatol Res	40	347-68	2010
16) Nishina S, Korenaga M, <u>Hino k</u>	Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice.	Liver Int	30	683-92	2010
17) Yanagihara, M Tsuneoka, <u>Hino k</u>	Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan.	FEMS Immunol Med Microbiol	60	44-48	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
18) Korenaga M, Hidaka I, <u>Hino K</u> ,	A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice.	Liver Int	in press		2011
19) Doi N, Tomiyama Y, <u>Hino K</u>	Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis.	Intern Med	in press		2011
20) Ito K, Higami K, <u>Hino K</u> ,	The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- α /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B.	J Clin Microbiol	in press		2011
21) 池田健次	肝細胞がんの発癌予防の現状と展望	腫瘍内科	6(5)	419-424	2010
22) 池田健次	B型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌	臨床消化器内科	25(4)	405-412	2010
23) 池田健次	ウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法	日消誌	107	8-13	2010
24) 池田健次	C型肝硬変・肝癌治療後の患者に対するインターフェロン治療	消化器の臨床	13(3)	293-298	2010
25) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Ikeda K</u> , Miyakawa Y, Kumada H.	Development of HCC in patients receiving adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepatol Res	40(2)	145-152	2010
26) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Ikeda K</u> , Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H.	Efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients.	J Gastroenterol Hepatol.	25	892-898	2010
27) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Ikeda K</u> , Kobayashi M, Kumada H.	HBcrAg is predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy.	Liv Int	93(3-4)	109-112	2010
28) Kawamura Y, <u>Ikeda K</u> , Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40(10)	1006-1014	2010
29) <u>Ikeda K</u> , Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer.	Hepatol Res	40(12)	1168-1175	2010
30) Kawamura Y, Arase Y, <u>Ikeda K</u> , Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Norio A, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients.	Am J Med	123(10)	951-956	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
31) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Imai N, Seko Y, Hirakawa M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy — Comparisons of radiofrequency ablation and surgery using Markov model.	Liv Int		in Press	2011
32) Takata A, Kuromatsu R, Ando E, Iwamoto H, Fukushima N, Sumie S, Torimura T, Sata M	HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection	Int J Mol Med	26	249-256	2010
33) Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M	Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C	Hepatol Res	40	911-922	2010
34) Nakano M, Ando E, Kuromatsu R, Torimura T, Sumie S, Takata A, Fukushima N, Kurogi J, Niizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Sata M	Recent progress in the management of hepatocellular carcinoma detected during a surveillance program in Japan	Hepatol Res	40(10)	989-996	2010
35) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Iwamoto H, Sumie S, Torimura T, Sata M	Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis	Aliment Pharmacol Ther	32(4)	543-550	2010
36) Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori KI, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T.	Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription.	J Virol.	84	5284-5835	2010
37) Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T.	Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin.	Antiviral Res.	85	520-524	2010
38) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T.	Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein.	Virology	410	38-47	2011
39) 酒井明人、金子周一	肝疾患の地域医療連携 各地域の取り組み 石川県の取り組み	肝胆膵	61	753-761	2010
40) 酒井明人、金子周一	インターフェロン+DFPP併用療法	消化器の臨床	13	310-314	2010
41) Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S, Hokuriku Liver Study Group	Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C	Gastroenterology	139	499-509	2010
42) 酒井明人、金子周一	C型肝炎におけるVRADの有用性	医学のあゆみ	234	1197-1201	2010
43) 酒井明人、金子周一	よく見かける感染症 診断・治療の最新事情 ウイルス肝炎の現状撲滅への取り組み	内科	106	825-829	2010
44) 井上 淳、上野義之、福島耕治、近藤泰輝、嘉数英二、小原範之、木村修、涌井祐太、下瀬川徹、内田茂治	輸血の6ヵ月後に発症したB型急性肝炎の1例	日本内科学会雑誌	99	1910-1912	2010