

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の
確立を目指した臨床試験 (PhaseIII) ならびに効果を予測するbiomarkerの探索研究

研究分担者 大崎往夫 大阪赤十字病院 消化器科 部長
研究課題名 肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における評価方法に関する研究

研究要旨：

近年分子標的治療導入とともに肝癌の治療効果判定基準としてmRECISTが提唱されている。その妥当性と問題点および他の効果判定法と比較検討することにより、より適した評価方法を確立する。

A. 研究目的

近年、分子標的治療においては、腫瘍濃染の変化に基づき効果判定を行うmodified RECIST (以下mRECIST) が提唱されている。その妥当性を検証、問題点を明らかにしより適切な効果判定法の確立を目指す。

B. 研究方法

2009年6月～2011年6月に当院で分子標的薬を投与した進行肝癌で14日以上投薬し、他療法の併用なく治療前後の画像評価をし得た56例を対象に、RECISTおよびmRECISTで効果判定を行い、比較検討した

C. 研究結果

RECISTではCR 1例, PR 1例, SD 27例, PD 27例, 病勢制御率51.9%, 奏効率3.6%であった。
mRECISTではCR 1例, PR 9例, SD 24例, PD 22例, 病勢制御率は60.7%, 奏効率は17.9%であった。ただし、肝内に典型的な肝細胞癌の像を認めない9症例mRECISTによる腫瘍評価ができず、RECISTのみで評価を行った。RECIST, mRECISTともにCRと判定した症例は1例, PRは、RECISTでは1例のみであったが、mRECISTでは9例あった。RECISTでPDと判定した27例中、18.5%に当たる5例においてmRECISTではSDないしPRと判定された。

D. 考察

mRECISTにはいくつかの問題点が明らかとなった。まず、治療により濃染が消失しCRと評価されても、増大・再濃染するものがあり必ずしも壊死を示すものではないことである。またHCCはしばしば不整な形状・濃染を呈し、一方向での計測は測定者によるばらつきを生み、客観性に乏しくなる。さらに、56例中10例 (18%) が非典型的な造影効果を示す等の理由でmRECISTでは評価不能であった。

E. 結論

多血性腫瘍である肝癌の治療効果判定において、血流評価に基づく効果判定基準であるmRECISTを用いることはreasonableであるが、肝癌は形態的にも画像所見としても多様性が高く、個々の症例において慎重な判断を要する。最終的なoutcomeである予後との関係でさらに検討される必要がある。

G. 研究発表(論文発表)

1. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisawa S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Ymashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata K. Effect of vitamin K2 on the recurrence of

hepatocellular carcinoma. Hepatology 54:532-540, 2011.

2. Hiroki Nishikawa, Tadashi Inuzuka, Haruhiko Takeda, Jun Nakajima, Azusa Sakamoto, Sinichiro Henmi, Tetsuro Ishikawa, Sumio Saito, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Yukio Osaki, Yorimitsu Koshikawa. A Case of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus Refractory to Epirubicin That Showed Marked Decrease in Tumor Markers after Transcatheter Arterial Infusion with Miriplatin. Case Reports in Oncology 4:327-335, 2011.
 3. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Sakamoto A, Henmi S, Matsuda F, Eso Y, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. Journal of Gastroenterology 46:1418-1426, 2011.
 4. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Sakamoto A, Henmi S, Matsuda F, Eso Y, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. BMG gastroenterology 11:143, 2011.
 5. Tadashi Inuzuka, Hiroki Nishikawa, Akira Sekikawa, Haruhiko Takeda, Shinichiro Henmi, Azusa Sakamoto, Sumio Saito, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Yukio Osaki, Masatoshi Kudo. Complete Response of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastase Treated with Sorafenib: A Case Report. Oncology 81:152-157, 2011.
 6. Soo Ki Kim, Hiroyuki Marusawa, Yuji Eso, Hiroki Nishikawa, Yoshihide Ueda, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Tsutomu Chiba, Yukio Osaki, Masatoshi Kudo. Clinical Characteristics of Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Retrospective Study. Digestion 84:43-49, 2011.
 7. Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, Chiba T. Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study. Journal of Gastroenterology Epub ahead of print Nov 23
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特になし。

進行肝細胞がんの治療選択 -特に門脈腫瘍浸潤例を中心として-

財団法人 佐々木研究所付属杏雲堂病院 消化器・肝臓内科 科長 小尾俊太郎

研究要旨：当科では、厚生労働科学研究費補助金の援助を頂き、進行肝細胞癌の治療法選択について臨床研究を行っている。

A. 研究目的

Sorafenibにて治療した切除不能進行肝細胞癌症例の有効性と安全性を解析する。

B. 研究方法

(対象) 2009年5月から2011年7月までに

Sorafenibで治療した進行肝細胞癌。

(倫理面への配慮)

文書(当院倫理委員会承認)と口頭にて十分説明し承諾を得た。

C. 研究結果

対象症例数は70例。門脈腫瘍浸潤を有する症例は49%、遠隔転移を有する症例は43%であった。MSTは6.8か月、TTPは3.5か月であった。治療効果は、CR0例、PR3例、SD25例、PD28例、評価不能14例であった。

AEは、Grade3の手掌・足底発赤知覚不全症候群14例、高血圧9例、多形紅斑4例であった。さらに急速に進行した肝不全にて1例、急性腎不全にて1例、アレルギー反応にて1例死亡した。

服薬状況について標準投与量800mg /dayで開始した35例中減量・休薬せずに投与出来た症例はわずかに2例のみであった。一方、初期から400mg/dayで開始した症例では比較的安定して服薬可能であった。服薬開始から12週間の総服薬量を比較検討したが両群間に有意差を認めなかった。さらに生存曲線と無増悪生存曲線においても有意差を認めなかった。

D. 考察

SorafenibはAEがコントロール出来れば服用継続が可能であり、それらの症例では腫瘍の進行を抑止できる。

400mg/day投与はAEを抑えることが出来て服薬も安定して継続可能であり治療効果も800mg/day投与と比較し遜色がなかった。

E. 結論

SorafenibとIFN + 5FU動注化学療法のRCTを遂行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ogasawara S, Kanai F, Obi S, et al. Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2011 Sep;5(3):850-6.

2. 学会発表

- 1) 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586) 108巻臨増大会 PageA601 (2011. 09)
- 2) 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586) 108巻臨増総会 PageA75 (2011. 03)

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝細胞癌の遺伝子変異に関する研究

研究分担者 山本和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨：我々は肝癌のリスクを複数の一塩基多型を組み合わせることにより、効果的に把握する方法について検討してきたが、新たな肝発癌に関与する一塩基多型として報告されたMICAとDEPDC5の関与について、我々の報告した一塩基多型の組み合わせと比較し検討した。しかし我々が解析した集団ではMICAとDEPDC5の肝発癌への関与は低く、地域間によるリスクSNPsの不均一性が課題として挙げられた。

A. 研究目的

今までに我々は肝細胞癌の発癌危険因子として過去に報告されている一塩基多型を含めたリスク因子の同定を行ってきた。その結果 CCND2, RAD23B, GRP78, CEP164, MDM2, ALDH2 のリスクSNPsを組ませることにより、より有用なマーカーとなりうる可能性について報告してきた。近年Genome-wide association studyを用いた、2つの重要な肝発癌に関与するSNPs (MYCA, DEPDC5) の報告があった。本研究の目的は、これら新たなSNPsを組み合わせることによってリスク評価の向上がはかれるか否かを明らかにすることである。

B. 研究方法

我々は、発癌に関与すると想定される約 90 か所の SNPs のタイピングを行ったC型肝炎 (265 症例) 及び慢性肝疾患症例 (203 症例) の DNA を用い、Real time PCR を行い、MYCA と DEPDC5 の一塩基多型を測定した。

(倫理面への配慮)

この研究は、IRB の承認済みであり、対象患者より全て文章で同意を得て遂行している。連結可能匿名化を行い、発表時に個人情報漏洩しないよう配慮している。また、個人データは施錠可能な部屋にパスワードでロックしたファイルとして保管し、万全の管理体制のもと研究を行っている。

C. 研究結果

対象集団での CCND2, RAD23B, GRP78, CEP164, MDM2, ALDH2 の SNPs の発癌 odds ratio は、それぞれ 2.00, 1.79, 1.76, 2.00, 1.64, 3.45 であった。それに対し MYCA、DEPDC5 については、MYCA で発癌と関与する傾向は認められたものの、いずれも有意な因子としては同定されなかった。

D. 考察

本研究は、複数の SNP を基にした Multiplied odds ratio (MOR) の改善を期待した研究であるが、

新たな有力候補とされた SNPs は危険因子としては同定されず、同じ日本人の間でも地域差があることが示唆された。CCND2, RAD23B, GRP78, CEP164, MDM2, ALDH2 のうち、特に MDM2, ALDH2 については肝細胞癌のリスクファクターとして多数の報告があり、普遍的であると考えられるが、他の SNP については、その外挿性について今後検証する必要があると考えられた。

E. 結論

慢性肝障害患者を複数の SNP で層別化することは、癌の高リスクグループの同定に有用であると考えられるが、MYCA、DEPDC5 は有意なリスク因子として抽出されなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kinugasa H, Nouse K, Takeuchi Y, Yasunaka T, Onishi H, Nakamura SI, Shiraha H, Kuwaki K, Hagihara H, Ikeda F, Miyake Y, Takaki A, Yamamoto K. Risk factors for recurrence after transarterial chemoembolization for early-stage hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2011 in press
2. Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J GastroenterolHepatol.* 2011 Nov;26(11):1604-11.
3. Tomoda T, Nouse K, Sakai A, Ouchida M, Kobayashi S, Miyahara K, Onishi H, Nakamura S, Yamamoto K., Shimizu K. Genetic risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus: a case control study. *J GastroenterolHepatol.* 2011 in press
4. Miyatake H, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura SI, Ohnishi H, Kuwaki K, Toshimori J, Hagihara H, Nouse K, Yamamoto K. Effect of Previous Interferon Treatment on Outcome After Curative Treatment for Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2011 in press

5. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, Kubota J, Nakamura S, Takaki A, Nouse K, Yamada G, Yamamoto K. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. *Hepatol Res.* 2011 ;41(5):405-16.
6. Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Kobayashi S, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Prognostic importance of fucosylated alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with low alpha-fetoprotein. *J GastroenterolHepatol.* 2011;26(7):1195-200.
7. Kuwaki K, Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ito YM, Iwadou S, Hagihara H, Yasunaka T, Toshimori J, Miyatake H, Miyoshi K, Onishi H, Miyake Y, Shoji B, Takaki A, Shiraha H, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Prognostic model for hepatocellular carcinoma with time-dependent factors. *Acta Med Okayama.* 2011;65(1):11-9.
8. Kinugasa H, Nouse K, Kobayashi Y, Yasunaka T, Onishi H, Nakamura S, Shiraha H, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Miyake Y, Ikeda F, Takaki A, Kobashi H, Yamamoto K. Hepatocellular carcinoma occurring in hepatobiliaryfibropolycystic disease. *Hepatol Res.* 2011;41(3):277-81.
9. Nakanishi Y, Shiraha H, Nishina S, Tanaka S, Matsubara M, Horiguchi S, Iwamuro M, Takaoka N, Uemura M, Kuwaki K, Hagihara H, Toshimori J, Ohnishi H, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouse K, Yagi T, Yamamoto K. Loss of runt-related transcription factor 3 expression leads hepatocellular carcinoma cells to escape apoptosis. *BMC Cancer.* 2011;11:3.
10. Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura S, Kuwaki K, Toshimori J, Miyatake H, Ohnishi H, Shiraha H, Yamamoto K. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J ClinOncol.* 2011;16(3):210-20.

2. 学会発表

1. 友田健, 能祖一裕, 山本和秀 C型慢性肝炎からの肝発癌及び治療後再発に対する予測因子としての SNP の検討 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月 福岡
2. 宮原孝治, 能祖一裕, 山本和秀 消化器疾患における分子標的治療血管新生関連サイトカインによるソラフェニブ効果予測 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月 福岡

3. 大西秀樹, 能祖一裕, 山本和秀 進行肝癌に対する治療戦略進行肝細胞癌の病期別にみる肝動注化学療法と分子標的薬の治療選択 第15回日本肝臓学会大会 2011年10月 福岡
4. 小橋春彦, 池田房雄, 安中哲也, 三宅康広, 中村進一郎, 高木章乃夫, 能祖一裕, 西野謙, 窪田淳一, 守屋昭男, 山田剛太郎, 山本和秀 B型慢性肝炎・肝硬変における核酸アナログ療法の長期効果と肝発癌に対する影響 第47回肝臓学会総会 2011年6月 東京
5. 小林功幸, 能祖一裕, 植松周二, 中村進一郎, 大西秀樹, 岩堂昭太, 桑木健志, 歳森淳一, 萩原宏明, 森元裕貴, 荒木康之, 山本和秀 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の有効性 propensity analysisによる検討 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月

- 東京
6. 大西秀樹, 能祖一裕, 山本和秀 進行肝細胞がんの治療選択門脈腫瘍塞栓合併肝細胞癌への放射線療法の治療効果 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月 東京

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を
目指した臨床試験 (Phase III) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究」

平成 23 年度 分担研究報告書

肝細胞癌の多段階発癌における組織所見とEOB造影MRIとSonazoid造影超音波の 造影所見の比較に関する研究

分担研究者：今井康陽 市立池田病院副院長

研究要旨： dysplastic nodule (DN, n=9)、早期肝細胞癌 (eHCC, n=33)、多血性高分化型肝細胞癌 (wHCC, n=9)、中低分化型肝細胞癌 (m/pHCC, n=31) において、EOB造影MRI (EOB-MRI) 肝細胞相とSonazoid造影US (CEUS) Kupffer相の造影効果を比較し、OATP8発現との関連も検討した。EOB-MRI肝細胞相において低信号を示したのは、DN 33.3%、eHCC 93.9%、wHCC 88.9%、m/pHCC 93.5%であり、EOB enhancement ratioは組織分化度が低下するに伴い低値を示した。CEUS Kupffer相において低エコーを示したのは、DN 0%、eHCC 9.1%、wHCC 77.8%、m/pHCC 100%であった。Sonazoid enhancement indexはDN、eHCC では低下せず、wHCC、m/pHCCで低下した。OATP8の免疫染色はEOB enhancement ratioと相関を示した ($P < 0.01$)。多段階発癌において、EOBの腫瘍部への取り込み低下はDNの一部で始まり、HCCでは低下している。一方Kupffer細胞におけるSonazoid取り込みの低下はEOBの腫瘍部への取り込み低下より遅れて起こり、Kupffer相でのperfusion defectはm/pHCCを示唆する所見と考えられた。

A. 研究目的

組織学的に診断した dysplastic nodule (DN)、早期肝細胞癌 (eHCC)、多血性高分化型肝細胞癌 (wHCC) および中低分化型肝細胞癌 (m/pHCC) の組織分化度別に、EOB 造影 MRI (EOB-MRI) 肝細胞相と Sonazoid 造影 US (CEUS) Kupffer 相の造影効果を比較し、OATP8 発現との関連も検討した。

B. 研究方法

切除不能、CEUS、EOB-MRI 両者を施行し、手術あるいは肝生検にて組織学的に診断した HCC73 結節 (eHCC33 結節を含む高分化

42 結節、中低分化 31 結節) 及び DN9 結節を対象とした。CEUS は GE 社製 LOGIQ7 を用い、Sonazoid 静注 30 分後の Kupffer 相にて高 MI 照射により bubble 崩壊後に生じる Doppler 信号を検出し、Sonazoid enhancement index (腫瘍部の Doppler 信号 - 非腫瘍部の Doppler 信号) で評価した。EOB 肝細胞相での取り込みは既報のごとく EOB enhancement ratio で評価した。OATP8 の免疫染色を行いその発現と EOB-MRI 肝細胞相の造影効果、組織分化度との関連について検討した。

本研究は後ろ向き研究で、倫理面での配慮

としてはデータの処理をすべて匿名化して行った。

C. 研究結果

EOB-MRI 肝細胞相において低信号を示したのは、DN 33.3%、eHCC 93.9%、wHCC 88.9%、m/pHCC 93.5%であり、多血性HCCにおいて肝細胞相にて高信号を示したのは、wHCC 11.1%、m/pHCC 6.5%であった。

EOB enhancement ratio は、DN 0.97 ± 0.69 、eHCC 0.81 ± 0.10 、wHCC 0.88 ± 0.19 、m/pHCC 0.78 ± 0.21 と組織分化度が低下するに伴い低値を示した。また、CEUS Kupffer 相において低エコーを示したのは、DN 0%、eHCC 9.1%、wHCC 77.8%、m/pHCC 100%であった。sonazoid enhancement index はDN 0.28 ± 1.40 、eHCC -0.35 ± 1.56 、wHCC -3.10 ± 2.85 、m/pHCC -5.21 ± 1.46 であり、m/pHCC では低値を示した。OATP8 の免疫染色はEOB enhancement ratio と相関を示した ($P < 0.01$)。

D. 考察

EOB-MRI 肝細胞相ではDNの一部で取り込み低下がみられ、eHCCの94%で低信号を示し、m/pHCCでは高信号を示したものを含めると全ての結節で検出可能であり、EOB肝細胞相での取り込みとOATP8の発現はよく相関し、HCCの分化度が低下するにつれ減少した。一方、Sonazoid Kupffer 相ではDNの全例、eHCCの多くで低エコーを示さず、Sonazoid Kupffer 相の低エコー所見は多血性HCC、特にm/pHCCを示唆する所見と考えられた。

E. 結論

多段階発癌の過程でOATP8発現は減少しており、EOBの腫瘍部への取り込み低下はDNの一部で始まり、HCCでは低下している。

一方、Kupffer細胞におけるSonazoid取り込みの低下はEOBの腫瘍部への取り込み低下より遅れて起こり、Kupffer相での perfusion defectはHCCの画像上での多血化の時期とほぼ一致し、m/pHCCでは全例 perfusion defectを示した。

F. 論文発表

1. Onishi H, Kim T, Imai Y, Hori M, Nagano H, Nakaya Y, Tsuboyama T, Nakamoto A, Tatsumi M, Kumano S, Okada M, Takamura M, Wakasa K, Tomiyama N, Murakami T. Hypervascular hepatocellular carcinomas: Detection with gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and multiphasic multidetector CT. *Eur Radiol* 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]
2. Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, Kudo M, Murakami T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2011 Apr 20. [Epub ahead of print]
3. Murakami T, Imai Y, Okada M, Hyodo T, Lee WJ, Kim MJ, Kim T, Choi BI. US, CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma: Toward improved treatment decisions. *Oncology* 2011;81 Suppl 1:86-99.
4. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Ariei S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:428-33
5. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Ariei S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2011;9:428-433

- G. 学会発表
1. 日本消化器病学会近畿支部 第 94 回例会 2011.2.5 大阪
澤井良之、今井康陽、金東石、村上卓道
シンポジウム 2 「肝癌の予後改善を目指した治療戦略」
肝癌スクリーニングにおける EOB 造影 MR の有用性
 2. 日本消化器病学会近畿支部 第 94 回例会 2011.2.5 大阪
井倉技、今井康陽、塩見浩也、中村仁信
シンポジウム 2 「肝癌の予後改善を目指した治療戦略」
肝細胞癌に対する局所根治を目指した定位放射線療法
 3. 日本消化器病学会近畿支部 第 94 回例会 2011.2.5 大阪
小来田幸世、井倉技、中原征則、厨子慎一郎、今井康陽
シンポジウム 3 「新しいイメージングテクノロジーによる消化器病診療の進歩」
Volume Navigation Technology を用いた肝細胞癌の診断と治療
 4. 第 30 回日本画像医学会 2011.2.18-19 東京
今井康陽、
シンポジウム 「肝臓の再診画像診断」
Volume Navigation と造影超音波を用いた肝癌の診断と治療
 5. 日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011.5.27-29 東京
今井康陽、大濱日出子、小来田幸世、福田和人、井倉技、澤井良之、土本雄亮、関康、比嘉裕次、高村学
特別演題企画 6 「肝腫瘍造影超音波過去 4 年の総括」
肝細胞癌診断における Sonazoid 造影超音波検査の有用性と位置づけ
 6. 日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011.5.27-29 東京
大濱日出子、井倉技、今井康陽、小来田幸世、福田和人、澤井良之、土本雄亮、牧野祐紀、関康、高村学
特別演題企画 18 「消化器インターベンションと超音波」
Volume Navigation Technology を用いた肝細胞癌の診断と治療
 7. 第 47 回日本肝臓学会 総会 2011.6.2-3 東京
井倉技、今井康陽、塩見浩也
肝細胞癌に対する低侵襲治療一局所治療としての定位放射線療法一
 8. 第 47 回日本肝臓学会 総会 2011.6.2-3 東京
小来田幸世、井倉技、今井康陽、牧野祐紀、大濱日出子、宇都宮大輔、水本壘、土本雄亮、岩崎哲也、中松大、澤井良之、福田和人、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、関康、高村学
肝細胞癌の診断と治療における Volume Navigation Technology の有用性
 9. 第 46 回日本肝癌研究会 2011.7.8-9 大阪
小来田幸世、今井康陽、井倉技、澤井良之、福田和人、土本雄亮、黒川正典、高村学、丸川太朗、大西裕満、堀雅敏、金東石、岡田真広、村上卓道
肝細胞癌、異型性結節における EOB 造影 MRI 肝細胞相の造影効果一門脈血流との対比も含めて
 10. 第 47 回日本肝癌研究会 2011.7.28-29 静岡
澤井良之、今井康陽、福田和人、井倉技、小来田幸世、土本雄亮、大濱日出子、牧野祐紀、水本壘、宇都宮大輔、岩崎哲也、中松大、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、中島収、神代正道
ワークショップ 1-①-10: 当院で経験したアルコール性肝障害に合併した肝細胞癌・アルコール性多血性過形成結節との鑑別との重要性
 11. 第 47 回日本肝癌研究会 2011.7.28-29 静岡
牧野祐紀、福田和人、今井康陽、宇都宮大輔、大濱日出子、水本壘、岩崎哲也、土本雄亮、中松大、小来田幸世、澤井良之、井倉技、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、森本修邦、福崎孝幸、柴田邦隆
ワークショップ 1-②-5: 原因不明肝細胞癌の臨床的検討
 12. 第 47 回日本肝癌研究会 2011.7.28-29 静岡
牧野祐紀、福田和人、今井康陽、宇都宮大輔、大濱日出子、水本壘、岩崎哲也、土本雄亮、中松大、小来田幸世、澤井良之、井倉技、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、森本修邦、福崎孝幸、柴田邦隆
ワークショップ 1-⑤-10: 原発性胆汁性肝硬変症を基礎疾患として発生した肝癌についての検討
 13. 第 47 回日本肝癌研究会 2011.7.28-29 静岡
今井康陽、田村信司、平松直樹、木曾真一、竹原徹郎、笠原彰紀、林紀夫
ワークショップ 2-3: 高齢 C 型肝炎患者における IFN 発癌抑止効果と発癌後の予後一SVR を中心に
 14. 第 47 回日本肝癌研究会 2011.7.28-29 静岡
井倉技、今井康陽、福田和人、澤井良

之、小来田幸世、土本雄亮、大濱日出子、牧野祐紀、黒川正典

ビデオフォーラム 5-9 : EOB-MRI と volume navigation を基軸とした新たな大濱日出子、今井康陽、小来田幸世、福田和人、井倉技、澤井良之、土本雄亮、牧野祐紀、黒川正典、関康、森本修邦、高村学、竹内真、中島収
ビデオフォーラム 6-5 : sonazoid 造影 US と EOB 造影の肝細胞癌診断と病理診断の比較

16. 第 39 回日本肝臓学会西部会
2011. 12. 9-10 岡山

井倉技、塩見浩也、今井康陽
シンポジウム 2 : 肝臓治療アルゴリズムと治療法の選択
局所根治を目指した肝細胞癌に対する定位放射線療法

17. 第 39 回日本肝臓学会西部会
2011. 12. 9-10 岡山

牧野祐紀、福田和人、今井康陽
パネルディスカッション 1 : 非 B 非 C 肝細胞癌の実態と対策
当科における非 B 非 C 肝細胞癌の実態

18. 第 39 回日本肝臓学会西部会
2011. 12. 9-10 岡山

澤井良之、今井康陽、中島収
ワークショップ 1 : 肝腫瘍画像診断 up to date: 画像と病理の対比を含めて
アルコール性肝障害に合併した FNH 様結節と肝細胞癌の画像所見の比較検討

H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1) 特許所得
なし。
- 2) 実用新案登録
なし。
- 3) その他
なし。

な RFA 治療
15. 第 47 回日本肝臓学会
2011. 7. 28-29 静岡

平成 23 年度厚生労働省がん臨床研究事業

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を
目指した臨床試験 (Phase III) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究

平成 23 年度分担研究報告書

ミリプラチン+ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを用いた肝動脈化学塞栓療法の安全性と
短期抗腫瘍効果についての検討

分担研究者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究要旨: ミリプラチンは肝細胞癌に対する lipiodolization として認可された初めてのプラチナ製剤である。そこで、同じプラチナ製剤であるシスプラチンの lipiodolization と比較し、その有効性 (短期抗腫瘍効果) と安全性について検討した。対象は 2009 年 1 月から 2011 年 3 月までにジェルパートを用いて肝動脈化学塞栓療法を行った肝細胞癌患者のうち、本研究の同意を文書で得た後にミリプラチン (53 例) あるいはシスプラチン (21 例) を初回投与した 74 例である。肝癌治療直接効果判定基準 (RECICL) による抗腫瘍効果と有害事象共通用語規準 (CTCAE v4.0) による安全性を比較し、ミリプラチン群における短期抗腫瘍効果に寄与する因子について検討した。両群の患者背景はミリプラチン群でアルブミン値が低い以外は差を認めなかった。標的結節治療効果度 (TE) は TE3/4 の割合がミリプラチン群で 73.6%、シスプラチン群で 76.2%であった。総合的抗腫瘍効果判定による CR+PR の割合はミリプラチン群で 67.9%、シスプラチン群で 61.9%であった。有害事象としては AST、ALT の上昇する割合がミリプラチン群の方が有意に低かった。また、ミリプラチン群での治療奏功に寄与する因子は血管浸潤がないこととプロトンビシ時間であった。以上より、ミリプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法は肝機能温存と短期抗腫瘍効果の点から比較的安全かつ有用な治療法と考えられた。

A. 研究目的

ミリプラチンは肝細胞癌に対する lipiodolization として認可された初めてのプラチナ製剤である。そこで同じプラチナ製剤であるシスプラチンの lipiodolization と比較し、その有効性 (短期抗腫瘍効果) と安全性について検討した。

B. 研究方法

2009 年 1 月から 2011 年 3 月までにジェルパートを用いて肝動脈化学塞栓療法を行った肝細胞癌患者のうち、本研究の同意を文書で得た後にミリプラチン (53 例) あるいはシスプラチン (21 例) を初回投与した 74 例を対象とした。ミリプラチンは 60 mg をリピドール 3.5 ml で溶解し、最大投与量は 6 ml とした。シスプラチンは 100mg をリピドール 10ml で溶解し、最大投与量は 8ml とした。腫瘍径を目安に

リピドール懸濁液を動注後、ジェルパートで塞栓を行った。肝癌治療直接効果判定基準 (RECICL) による抗腫瘍効果と有害事象共通用語規準 (CTCAE v4.0) による安全性を比較し、ミリプラチン群における短期抗腫瘍効果に寄与する因子について検討した。

C. 研究結果

治療前の患者背景はミリプラチン群でアルブミン値が低い以外は差を認めなかった。また、腫瘍因子についても両群間で差を認めなかった。ミリプラチン群は用いたプラチナ製剤の量が有意に多く (78.7 ± 29.8 vs. 56.7 ± 15.3 mg)、リピドールの量は有意に少なかった (4.2 ± 1.6 vs. 5.7 ± 1.5 ml)。短期抗腫瘍効果としての標的結節治療効果度 (TE) は TE3/4 の割合がミリプラチン群で 73.6%、シスプラチン群で 76.2%であった (表 1)。総合的抗腫瘍効果判定による CR+PR の割合はミリプラチン群で 67.9%、シスプラチン群で 61.9%であった (表

2)。

表 1 標的結節治療効果度 (TE)

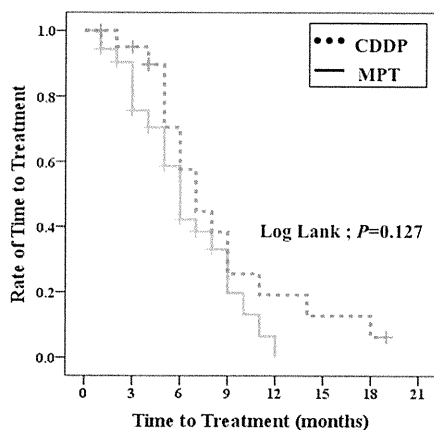
	ミリプラチン群	シスプラチン群
TE1	2 (3.8)	0 (0)
TE2	12 (22.6)	5 (23.8)
TE3	26 (49.1)	10 (47.6)
TE4	13 (24.5)	6 (28.6)
Response rate	39 (73.6)	16 (76.2)

表 2 総合的抗腫瘍効果判定

	ミリプラチン群	シスプラチン群
PD	2 (3.8)	3 (14.3)
SD	15 (28.3)	5 (23.8)
PR	27(50.9)	10 (47.6)
CR	9 (17.0)	3 (14.3)
Response rate	36 (67.9)	13 (61.9)

初回治療から 2 回目治療までの期間は両群間で差を認めなかった (図 1)。

図 1



Grade 3 以

上の有害事象については AST、ALT の上昇がミリプラチン群で有意に低かった (表 3)。

さらにミリプラチン群で治療奏功に寄与する因子について多変量解析を行ったところ、血管浸潤がないこととプロトロンビン時間であった。

表 3 Grade 3 以上の有害事象

	ミリプラチン群	シスプラチン群
発熱	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)
腹痛	1 (1.9)	0 (0)
胆嚢炎	1 (1.9)	1 (4.8)
AST*	19 (35.8)	15 (71.4)
ALT*	17 (32.1)	13 (61.9)
γ-GTP	6 (11.3)	5 (23.8)
低アルブミン血症	2 (3.8)	0 (0)
総ビリルビン	0 (0)	1 (4.8)
%PT (INR)	2 (3.8)	2 (9.5)
クレアチニン	0 (0)	0 (0)
白血球減少	0 (0)	0 (0)
貧血	1 (3.9)	0 (0)
血小板減少	7 (13.2)	1 (4.8)

*: $P < 0.05$

D. 考察

ミリプラチンは同じプラチナ製剤であるシスプラチンと比べて奏功率は同等であったが、AST、ALT に代表される肝障害の発現は有意に低く、肝機能温存と短期抗腫瘍効果の点から比較的安かつ有用な治療法と考えられた

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

1. Tomiyama Y, Yoshioka N, Hino K, et al. Type 1 interferon receptor in peripheral blood mononuclear cells may predict response to intra-arterial 5-fluorouracil + interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatic Medicine : Evidence and Research* 2011;3:45-52.
2. Doi N, Tomiyama Y, Hino K, et al. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med* 2011;50:1193-9.

厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験 (Phase III) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究」

平成23年度 分担研究報告書

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験 (PhaseIII)

研究分担者 高山 哲治
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学

研究要旨 外科的切除、局所壊死療法及び肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者を対象にソラフェニブと Low-dose FP による肝動注併用療法のソラフェニブ単独療法に対する優越性を調べる前向き、無作為化、非盲検、多施設共同第 III 相比較臨床試験を行っている。当施設は、これまでのところ 1 例を登録し、全体では 70 例以上登録されている。プライマリエンドポイントは全生存期間、無増悪生存期間、客観的奏効率、安全性などを比較することであり、目標症例数は 190 例である。

A. 研究目的

肝細胞癌 (HCC) の治療法として、局所治療可能な症例には手術、ラジオ波焼灼、肝動脈化学塞栓療法が行われるが、切除不能例には肝動注療法や全身化学療法が行われている。最近、分子標的薬であるソラフェニブの有効性が報告されたので、本研究では切除不能肝癌を対象にソラフェニブと low-dose Fluorouracil/cisplatin (low-dose FP) 肝動注併用療法の有効性を比較検討する臨床第 3 相試験を行う。

B. 対象と研究方法

肝予備能の良い (Child-Pugh 7 点以下) 切除不能進行肝癌を対象とする。

ソラフェニブ単独投与群は、ソラフェ

ニブ (400mg) を 1 日 2 回 (d1-28) 連続投与し、4 週 1 サイクルとして治療を繰り返す。Low-dose FP+ソラフェニブ併用療法群は、リザーバーを留置して cisplatin 20mg/m² (d1, 8)、fluorouracil 330mg/m²/day (d1-5, d8-12) を動注し、ソラフェニブ (400mg) 1 日 2 回 (d1-28) 投与し、4 週 1 サイクルとする。modified RECIST で PD が確認されるまで治療を継続する。

(倫理面への配慮)

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て行っている。登録に際し、本研究の目的・意義を十分に説明し、文書による承諾を得る。また、データの解析では個人情報漏洩しないように十分な管理を行っている。

C. 研究結果

当院からは、これまでのところ1例を登録し、ソラフェニブ+Low-dose FP 併用療法群に振り付けられている。本例は、プロトコールにのっとりソラフェニブを先行投与し、一度休薬してリザーバーを留置した後、ソラフェニブ+low dose FP 療法を行った。治療中に背部痛を訴えカテーテル留置による血管炎を起こして結果的にdrop outしたが、AFP及びPIVKA-IIは正常化している。

本試験全体では、全国21施設から70例以上登録されており、現在更に登録を促進している。

D. 考察

本試験はソラフェニブ vs ソラフェニブ+ low-dose FP 動注療法の有効性を比較検討する臨床第3相試験であり、これにより併用群で生存期間の有意な延長が認められれば、切除不能進行肝癌の標準治療がソラフェニブ+low dose-FP 肝動注療法になる可能性がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

谷口達哉、竹中英喬、高山哲治、他. 肝細胞癌における PIVKA-II 産生はプロトンピン遺伝子の過剰発現によっておこる. 第15回日本肝臓学会大会 (日本肝臓学会雑誌 52 巻 Supplement 2, A681, 2011)

F. 知的所有権の取得状況

なし

肝動脈化学塞栓療法+ラジオ波焼灼術における白金製剤の薬物動態

～生体ブタによる基礎的研究

分担研究者 順天堂大学医学部附属練馬病院消化器内科前任准教授 國分茂博
順天堂大学医学部附属練馬病院 消化器内科 大久保裕直 伊藤智康 井草祐樹
青山友則 宮崎招久

A. 研究目的

本邦で使用可能な肝動注用白金製剤である粉末シスプラチン(アイエーコール®)と脂溶性白金錯体(ミリプラ®)について、生体ブタ肝を用いて、肝動脈化学塞栓療法(TACE)後にラジオ波焼灼術(RFA)を加え、両製剤の薬物動態及び血球系への影響につき検討することを目的とした。

B. 研究方法

生体ブタを計8頭用い、そのうち3頭をアイエーコール群(IAC群)、5頭をミリプラ群(MP群)とした。各々、左肝動脈からIAC 35mg とリピオドール 3.5ml の懸濁液、MP 70mg とリピオドール 3.5ml の懸濁液を動注し、開腹下で肝左葉外側にRFAにて熱凝固域を作成。各群1頭ずつをRFA後60分で処理し、残りを1週間後に処理した。RFA 15,60分後の肝部下大静脈部のtotal Pt濃度およびfree Pt濃度を測定。またRFA直後及び術後1週間の凝固部、凝固部周囲1cmおよび3cmの肝組織中total Pt濃度を測定した。さらに、RFA 60分後、2,3,7日後の血液検査結果の推移を検討した。また骨髄を採取し、病理学的な変化についても検討を行った。生体ブタに関しては、実験前後とも獣医師、研究員による総合管理を慎重に行っており、倫理面については問題がないものと考えられた。

C. 研究結果

IAC群では術後60分をピークに血小板減少が目立ち、一方MP群で2日後に好酸球の著明な増加を認めた。両群の骨髄所見には病理学的に異常を認めなかった。IAC群の血漿中total Pt濃度は術後15分($1.4 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$)をピークとして7日後に著明に低下していた($0.035 \mu\text{g/ml}$)。一方MP群

の血漿中total Pt濃度はIAC群に比し極めて軽微であるものの、経時的に上昇を示した(術後15分 $0.29 \pm 0.057\text{ng/ml}$ 、60分 $0.44 \pm 0.173\text{ng/ml}$ 、7日後 $2.6 \pm 1.272\text{ng/ml}$)。IAC群のRFA部組織中Pt濃度はRFA直後($8.64 \pm 0.24 \mu\text{g/g}$)と比しday7($3.1 \pm 2.27 \mu\text{g/g}$)に有意に低下し、RFA部から離れるほど低下していた(1cm: $1.4 \pm 0.49 \mu\text{g/g}$ 、3cm: $1.4 \pm 0.78 \mu\text{g/g}$)。一方MP群のRFA部組織中Pt濃度はRFA直後($13.2 \pm 6.2 \mu\text{g/g}$)、day7($5.9 \pm 2.9 \mu\text{g/g}$)で有意差は認めなかった。RFA部からの距離に関係なく同程度の濃度を維持していた(1cm $6.1 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$ 、3cm $4.68 \pm 3.9 \mu\text{g/g}$)。

D. 考察

生体ブタの血液反応はヒト臨床データに酷似していた。IAC群は投与後すぐに血中Pt濃度の上昇をみとめ、すぐに組織からも消失した。一方、MP群の徐放効果は血中および組織中で認められることが示された。このことはRFA前にミリプラチンを用いたchemolipiodolizationを施行することで、凝固部周囲の肝内転移をミリプラチンの徐放効果により制御できる可能性が示唆された。

E. 結論

IAC群では早期の血小板減少があり、MP群では好酸球の著明な増加はあるものの両群の骨髄所見には病理学的な異常は認めず、両製剤の血球系への影響はいずれも臨床で安全性を保てるものであった。

しかし臨床例、特に3.5cm径以上の肝細胞癌において、抗腫瘍効果を高めるためにRFA前に行う動注化学療法における薬物の選択においては、より徐放効果による局所制御能が期待できるミリプラチンが適している。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表
稿準備中) なし (上記研究論文投

2. 学会発表 第47回日本肝癌研究会抄
録号p290, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

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	出版社名	出版地	出版年	ページ
泉 並木	健康診断で肝臓の数値が気になるとき読む本	泉 並木	健康診断で肝臓の数値が気になるとき読む本	幻冬舎	東京	2011	全部
泉 並木	肝臓の治療	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 消化器2012	中外医学社	東京	2012	174-184
泉 並木	ウイルス肝炎の治療戦略 序文	工藤正俊、泉並木	ウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	vii

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
Nagai T, Arao T, Furuta K, Sakai K, Kudo K, Kaneda H, Tamura D, Aomatsu K, Kimura H, Fujita Y, Matsumoto K, Saijo N, <u>Kudo M</u> , <u>Nishio K</u>	Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma.	Mol Cancer Ther	10	169-177	2011
<u>Kudo M</u> , Hatanaka K, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Tada T	Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma.	Am J Gastroenterol	106	368-370	2011
Kudo K, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Tamura D, Aomatsu K, Velasco M, Fujita Y, Saijo N, <u>Kudo M</u> , <u>Nishio K</u>	Antitumor activity of BIBF 1120, a vascular endothelial growth factor-2 inhibitor and use of VEGFR2+pTYR+leucocyte as a pharmacodynamic biomarker.	Clin Cancer Res	17	1373-1381	2011
Hagiwara S, <u>Kudo M</u> , Ueshima K, Chung H, Yamaguchi M, Takita M, Haji S, Kimura M, Arao T, <u>Nishio K</u> , Park AM, Munakata H	The cancer stem cell marker CD133 is a predictor of the effectiveness of S1+pegylated interferon α -2b therapy against advanced hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	46	212-221	2011
Kagawa Y, Okada M, Kumano S, Katsube T, Imaoka I, Tanigawa N, Ishii K, <u>Kudo M</u> , Murakami T	Optimal scanning protocol of arterial dominant phase for hypervascular hepatocellular carcinoma with gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MR.	J Magn Reson Imaging	33	864-872	2011

Minami Y, <u>Kudo M</u>	Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: A literature review.	Int J Hepatol		9pages (104685)	2011
Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Omata M, <u>Kudo M</u> , Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, for the Liver Cancer Study Group of Japan	Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma.	Brit J Surg	98	552-557	2011
<u>Kudo M</u>	Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: bench to bedside.	Digest Dis	29	273-277	2011
<u>Kudo M</u>	Signaling pathway and molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma.	Digest Dis	29	289-302	2011
<u>Kudo M</u>	mTOR inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma.	Digest Dis	29	310-315	2011
<u>Kudo M</u>	Future treatment option for hepatocellular carcinoma: a focus on brivanib.	Digest Dis	29	316-320	2011
Ueshima K, <u>Kudo M</u> , Takita M, Nagai T, Tatsumi C, Ueda T, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Inoue T, Hagiwara S, Minami Y, Chung H, Sakurai T	Des- γ -carboxyprothrombin may be a promising biomarkerto determine the therapeutic efficacy of Sorafenib for hepatocellular carcinoma.	Digest Dis	29	321-325	2011
Hayaishi S, Chung H, <u>Kudo M</u> , Ishikawa E, Takita M, Ueada T, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K	Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis.	Digest Dis	29	326-332	2011
Yoshida H, Shiratori Y, <u>Kudo M</u> , Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, <u>Yamamoto K</u> , Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, <u>Osaki Y</u> , Araki Y, <u>Izumi N</u> , Oka H, Tsuiji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Hokuryu H, Yamashita T, <u>Sakaida I</u> , et al	Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma.	Hepatology	54	532-540	2011

Kudo M, Imanaka K, Chiba N, Nakachi K, Takahashi WT, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, et al	Phase III study of Sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma.	Eur J Cancer	47	2117-2127	2011
Llovet JM, Paradis V, Kudo M, Zucman-Rossi J	Tissue biomarkers as predictors of outcome and selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma.	Liver Transplant	17	S67-71	2011
Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Nishikawa H, Ueda Y, Kita R, Kimura T, Chiba T, Osaki Y, Kudo M	Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: A single-center retrospective study.	Digestion	84	43-49	2011
Kudo M	Hepatocellular carcinoma in 2011 and beyond: From the pathogenesis to molecular targeted therapy.	Oncology	81	1-10	2011
Kudo M	Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma.	Oncology	81	50-55	2011
Alaboudy A, Inoue T, Hatanak K, Chung H, Hyodo T, Kumano S, Murakami T, Moustafa EFA, Kudo M	Usefulness of combination of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma using Sonazoid-enhanced ultrasound, gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, and contrast-enhanced computed tomography.	Oncology	81	66-72	2011
Kudo M	Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: Recent progress.	Oncology	81	73-85	2011
Han KH, Kudo M, Ye SL, Choi JY, Poon RTP, Seong J, Park JW, Ichida T, Chung JW, Chow P, Cheng AL	Asian consensus workshop report: Expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia.	Oncology	81	158-164	2011
Minami Y, Kudo M	Review of dynamic contrast-enhanced ultrasound guidance in ablation therapy for hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol	17	4952-4959	2011
Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Sobue T; the Liver Cancer Study Group of Japan	Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry.	Hepatol Res	41	1208-1212	2011

Suzuki H, Murata K, Gotoh T, Kusano M, Okano H, Oyamada T, Yasuda Y, Imamura M, Kudo M, Mizokami M, Sakamoto A	Phenotype-dependent production of des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	46	1219-1229	2011
Tanaka, K., Arao, T., Tamura, D., Aomatsu, K., Furuta, K., Matsumoto, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., Kimura, H., Yanagihara, K., Yamada, Y., Okamoto, I., Nakagawa, K., Nishio K	SRPX2 is a novel chondroitin sulfate proteoglycan that is overexpressed in gastrointestinal cancer.	Plos One	7(1)	e27922	2012
Matsumoto, K., Arao, T., Hamaguchi, T., Shimada, Y., Kato, K., Oda, I., Taniguchi, H., Koizumi, F., Yanagihara, K., Sasaki, H., Nishio K., Yamada, Y.	FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer.	Br J Cancer	E-pub ahead or print		2012
Tanizaki, J., Okamoto, I., Takezawa, K., Sakai, K., Azuma, K., Kuwata, K., Yamaguchi, H., Hatashita, E., Nishio K., Janne, PA., Nakagawa, K.	Combined effect of ALK and MEK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer cells.	Br J Cancer	E-pub ahead or print		2012
Murakami, H., Tamura, T., Takahashi, T., Nokihara, H., Naito, T., Nakamura, Y., Nishio K., Seki, Y., Sarashina, A., Shahidi, M., Yamamoto, N.	Phase I study of continuous afatinib (BIBW2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4).	Cancer Chemother Pharmacol	E-pub ahead of print		2011
Takeda, M., Okamoto, I., Sakai, K., Tanaka, K., Terashima, M., Nishio K., Nakagawa, K.	Successful long-term treatment with pemetrexed of NSCLC associated with EML4-ALK and low thymidylate synthase expression.	Clin Lung Cancer	E-pub ahead of print		2011
Furuta, K., Arao, T., Sakai, K., Kimura, H., Nagai, T., Tamura, D., Aomatsu, K., Kudo, K., Kaneda, H., Fujita, Y., Matsumoto, K., Yamada, Y., Yanagihara, K., Sekijima, M., Nishio K.	Integrated analysis of whole genome exon array and array-comparative genomic hybridization in gastric and colorectal cancer cells.	Cancer Sci	103(2)	221-7	2012