

田中純子<sup>1)</sup>、松尾順子<sup>1)</sup>、中島歩<sup>2)</sup>、片山恵子<sup>1)</sup>、秋田智之<sup>1)</sup>、広島透析患者肝炎 study group

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 広島大学病院 再生医療部

## 研究要旨

これまで、我々は血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況を明らかとするため、1999年から広島県下の血液透析患者集団の前向き調査を行っている。今年度は血液透析患者における肝炎ウイルス感染と予後との関連性について検討した。本調査および解析については、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

### 【研究1：血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況】

- 1) 広島県内の5つの透析医療施設において、2011年3月時点で通院中の全血液透析患者を対象とした調査（透析期間、HBs抗原、HCV抗体、HBV DNA、HCV RNAの測定結果）を行い、同意の得られた1,168名（男728名、女440名、平均年齢 $67.8 \pm 12.5$ 歳、平均透析期間 $9.4 \pm 8.5$ 年）を解析対象とした。
- 2) 対象となった1,168名中HBs抗原陽性者数は22名（HBs抗原陽性率1.88%（95%CI:1.11-2.67%）、HCV RNA陽性者数は97名（HCV RNA陽性率8.31%（95%CI:6.72-9.89%）であった。
- 3) 前回調査時点のHBs抗原陽性率は2.58%（1999年時点での対象者1,664名）と比べて、今回得られたHBs抗原陽性率1.88%とは、相違は認められなかった（N.S.）。一方、前回調査時点でのHCV RNA陽性率13.48%（対象者2,744名）と比べ、今回の結果（HCV RNA陽性率8.31%）は減少した（ $p < 0.01$ ）。

### 【研究2：肝炎ウイルス感染と予後との関連性】

- 1) 広島県内9透析施設にて、1999年から2004年に調査を行った3,096例（2010年時点の平均年齢 $72.4 \pm 13.2$ 歳）を対象として、臨床経過、転帰、死因、肝炎マーカーなどについて調査し、生存率、死亡リスク分析等を行った。
- 2) 対象者3,096名のうち1,473名（47.6%）が死亡していた。死因は心疾患423名（28.7%）、感染症213名（14.5%）が多く、肝疾患関連死因は肝不全・肝硬変28名（1.9%）、肝細胞癌13名（0.9%）と少なかった。
- 3) 肝炎ウイルス検査を行った2,906名を対象として、生命予後に関する単変量生存分析を行った。すなわち、生存率とHCV感染、HBV感染などについてそれぞれ単変量解析を行った結果、HCV RNA陽性群は陰性群と比べ生存率が高い結果が得られた（ $p < 0.05$ ）。一方、他の交絡要因を調整した多変量解析Cox's proportional hazard analysisにより検討した結果、生存あるいは全死亡のリスク要因としてあげられた項目は、「糖尿病」と「透析開始時年齢」となった。

## A. 研究目的

我が国では2008年よりウイルス性肝炎患者に対する公費医療助成が開始され新規受療が促進されている。

肝炎ウイルス感染のハイリスク集団である血液透析患者に対して感染予防対策と共に、キャリアに対しては定期的検査や抗ウイルス療法介入の推奨がなされている。血液透析患者のキャリアに対する治療介入の必要性についての基盤的根拠を得ることを目的として、1999年から肝炎ウイルス感染状況の前向き調査を行っている広島県下の血液透析患者集団を対象として、予後調査を行い、肝炎ウイルス感染状況及び肝炎ウイルス感染と予後との関連性について検討した。この調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。

## B. 対象と方法

### 【研究1：血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況】

広島県内5透析施設に通院中(2011年3月時点)の全透析患者を対象とした。性別、生年、透析期間、HBs抗原、HCV抗体、HBV DNA、HCV RNAについて調査票による調査および血液検査を行った(図1)。HBs抗原陽性者、あるいはHCV RNA陽性者をそれぞれキャリアと判定した。結果より性別、年齢階級別、透析期間別にHBV、HCVキャリア率を算出し、また1999年、2003年に

**対象：**協力の得られた広島県内の5透析施設にて、2011年3月時点通院中の全透析患者を対象とし、同意の得られた1,168例を解析対象とした。

**方法：**2011年3月の時点で以下の検査項目にて肝炎ウイルス感染状況を調べた(Cross sectional study)。

- 1) HBsAg: マイセル<sup>®</sup> II HBsAg
- 2) HCVAb: オーツ<sup>®</sup> HCV Ab PAテスト II
- 3) HBV DNA: Taq Man<sup>®</sup> realtime PCR
- 4) HCV RNA: Nested PCR

**解析：**1) HBV及びHCVについて各キャリア率を算出した。  
2) 性別・年齢階級別・透析期間別に検討した。

**疫学倫理：**個人を特定できない連結不可能匿名化データ調査として、広島大学疫学倫理審査の承認を得ている

図1. 【研究1】対象と方法

行った広島県の透析患者の肝炎ウイルスキャリア率と比較した。

### 【研究2：肝炎ウイルス感染と予後との関連性】

1999年11月から2004年8月までに肝炎ウイルス感染状況調査を行った広島県内9つの透析施設の血液透析患者3,096例(2010年時点の平均年齢72.4±13.2歳:24-105歳)を対象とした。予後調査として、透析開始日、臨床経過、転帰、転帰日、死因、肝炎マーカーなどを調査票により調査した。

肝炎ウイルス感染と生命予後の関連の検討には、肝炎ウイルス検査を行った2,906例を対象として、HBV感染、HCV感染それぞれ単変量生存分析を行った。またCox比例ハザード解析により多変量死亡リスク分析を行った。

## C. 研究結果

### 【研究1：血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況】

1. 解析対象者は、1,168名(男728名、女440名)、平均年齢67.8±12.5歳、平均透析期間9.4±8.5年であった。HBs抗原陽性者数は22名、HBs抗原陽性率(HBVキャリア率)は1.88%(95%CI.:1.11-2.67%)であった(表1)。HCV RNA陽性者数は97名、HCV RNA陽性率(HCVキャリア率)は8.30%(95%CI.:6.72-9.89%)であった。

表1. 【研究1】対象の内訳

	Total	Male	Female
	1,168	728	440
Age			
-19	1	1	0
20-29	2	0	2
30-39	17	12	5
40-49	65	46	22
50-59	170	116	54
60-69	381	244	137
70-79	315	193	122
80-89	187	102	85
90-	27	14	13
平均67.8±12.5歳			
透析期間			
-4	453	301	152
5-9	261	160	101
10-14	202	122	80
15-19	114	68	46
20-24	76	41	35
25-29	24	11	13
30-	38	25	13
平均期間9.4±8.5年			

2. 年齢階級別にみると（図2）、HBs 抗原陽性者は 50 歳代以降に認められ、HBV キャリア率は 2%前後であるが、90 歳代では 27 名中 HBs 抗原陽性者は 2 名、HBV キャリア率は 7.41%と高い値を示した。

HCV キャリア率は、40 歳代 1.47%、50 歳代 6.47%、60 歳代 9.18%と年齢とともに高くなり、70 歳代では 10.16%であった。

3. 性別でみると、（図3）男性では HBV キャリア率 2.20%、HCV キャリア率 9.07%であり、いずれも女性の HBV キャリア率 1.82%、HCV キャリア率 7.05%より高い値を示したが有意差は認められなかった。

4. 透析期間別にみると HBV、HCV とともに透析期間 20 年までは期間が長いほど高いキャリア率を認めた（図4）。透析期間 5 年未満の透析新規参入者では、透析期間 5 年以上の各群に比べてキャリア率は低いが（HBV キャリア率 0.44%、HCV キャリア率 5.30%）、一般集団に比べると HCV キャリア率は高い値であった。

5. 1999 年時点での対象者 1,664 名の HBV キャリア率は 2.58%であり、今回の HBV キャリア率 1.88%と比較して統計学的な相違は認められなかった（図5）。一方、今回の HCV キャリア率 8.30%は、1999 年時点の対象者 2,744 名の HCV キャリア率（13.48%）及び 2003 年時点の対象者 2,158 名の HCV キャリア率（12.97%）よりも低いキャリア率であった（ $p < 0.01$ ）。

【研究2：肝炎ウイルス感染と予後との関連性】

1. 予後調査対象者 3,096 名から、臨時透析 2 名、転帰不明 2 名、透析導入日不明 3 名を除いた 3,089 名（男性 1,816 名、女性 1,273 名 平均透析期間 14.3±6.6 年）を解析対象者とした。

2. 解析対象者 3,089 名の肝炎ウイルス感染状況をみると、HBV キャリア 2.1%、HCV キャリア 12.9%、重複感染 0.2%、肝炎ウイル

ス陰性 78.9%、不明 5.2%であった（図6）。  
3. 1999 年 11 月の観察開始より 2010 年 12 月までの転帰をみると、死亡は 1,473 名 47.7%、通院中 30.8%、転院 21.2%、透析よりの離脱 0.4%であった。

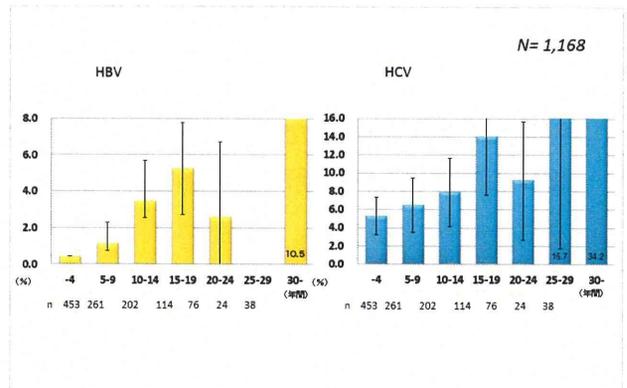


図4.【研究1】透析期間別の肝炎ウイルス陽性率

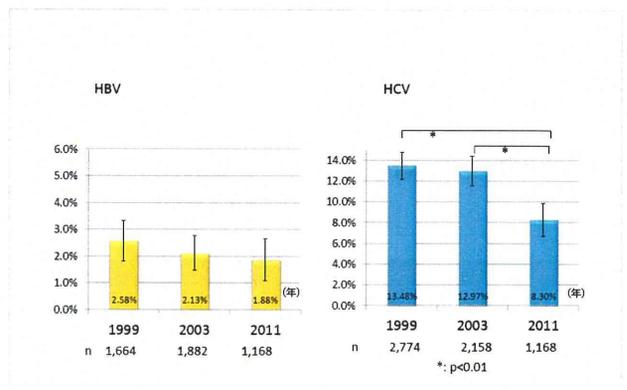


図5.【研究1】血液透析施設における肝炎ウイルス陽性率の推移

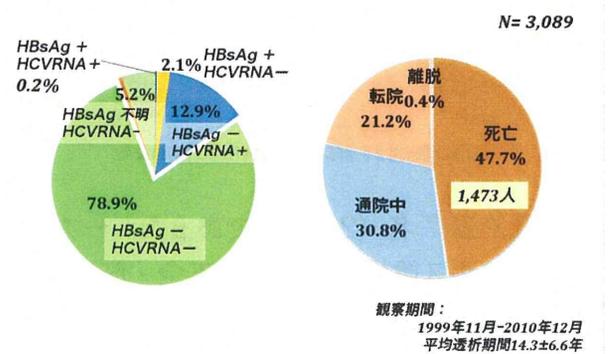


図6.【研究2】透析患者肝炎ウイルス感染状況と経過中の転帰

4. 死亡した 1,473 名について、死因および、肝炎ウイルス感染状況別の肝炎関連死因の

内訳をみた (図7)。心疾患 (心不全、心筋梗塞) による死亡が423名 (28.7%) と最も多く、次いで感染症 (肺炎、敗血症)、悪液質、脳血管障害などであった。肝炎関連死因をみると、肝不全・肝硬変は28名 (1.9%)、肝細胞癌は13名 (0.9%) であった。

肝炎ウイルス感染状況別に肝炎関連死因をみると、死亡したHBVキャリア29名のうち、肝不全・肝硬変は2名 (6.9%)、肝細胞癌は1名 (3.4%) であり、HCVキャリア239名では、肝不全・肝硬変15名 (6.3%)、

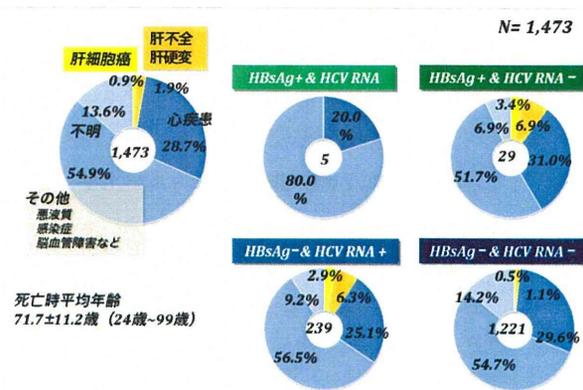


図7. 【研究2】 肝炎ウイルス感染状況別の肝炎関連死因

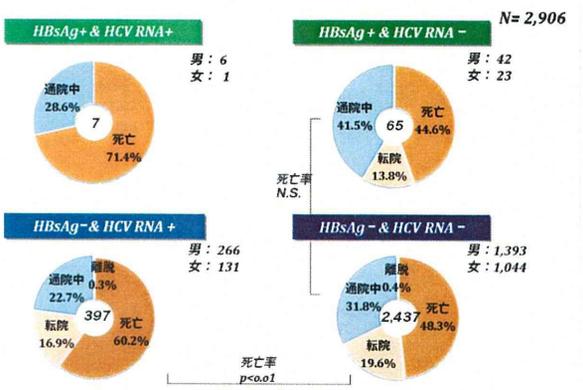


図8. 【研究2】 肝炎ウイルス感染状況別の転帰

肝細胞癌7名 (2.9%) であった。一方、肝炎ウイルス陰性群では、肝不全・肝硬変11名 (1.1%)、肝細胞癌5名 (0.5%) であった。HBV、HCV重複感染群での死亡は5名であったが、肝炎関連死は認めなかった

5. 解析対象者3,089名のうち、肝炎ウイルス検査結果が得られた2,906名を対象として肝炎ウイルス感染状況別に転帰をみると (図

8)、HBVキャリアと肝炎ウイルス陰性群では死亡率に差を認めなかったが、HCVキャリアでは肝炎ウイルス陰性群に比べ死亡率が高かった ( $p < 0.01$ )。

6. 肝炎ウイルス感染の有無と生命予後について単変量解析を行うと (図9) HCV RNA陽性群での生存率が有意に高くなった (Log-rank  $p = 0.0116$ )。

7. 生命予後について、他の交絡因子を調整するため、死亡のリスク解析の多変量解析を行った結果 (図10)、「肝炎ウイルスの感染」は生存あるいは全死亡のリスク要因としてあがらなかった。「透析開始年齢」が高いこと及び「糖尿病がある」ことが全死亡のリスクとしてあげられ、「性別」や「透析に至った原疾患」の有無はリスク要因としてあがらなかった。

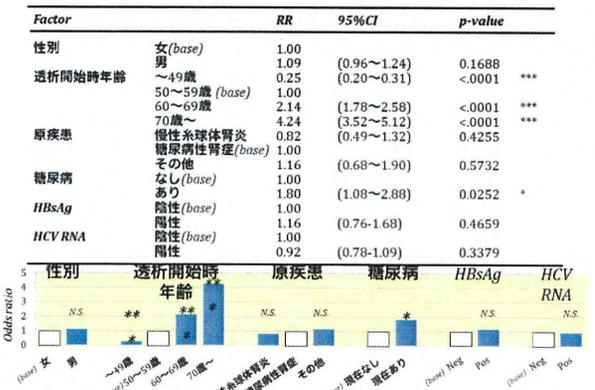


図10. 【研究2】 透析患者生命予後に関する多変量解析

## D. 結論および考察

- 2011年時点の血液透析患者の肝炎ウイルスキャリア率はHBVキャリア率1.88%、HCVキャリア率8.30%であり、特にHCVキャリア率は1999年、2003年に比べ有意に減少していた。しかし、透析期間別にみたHCVキャリア率で最も低いキャリア率を示す透析導入後5年未満の新規参入者群においても、HCVキャリア率は5.30%と一般集団よりも高い値を示した。
- 予後調査では、死因は、心疾患、感染症、悪液質などが多くを占め、透析特有の合併症と糖尿病関連死因であり、肝炎関連死因は

2.8% (肝不全・肝硬変 1.9%、肝細胞癌 0.9%) と少なかった。

3. 生命予後に関する単変量解析では、HCV RNA 陽性群の方が陰性群と比較し生存率が有意に高くなったが、多変量解析においては「肝炎ウイルス感染」は生存あるいは全死亡のリスク要因とはならなかった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田中純子. 肝炎ウイルス持続感染と血液透析患者の予後についての解析の試み. 第39回日本肝臓学会西部会. 岡山. 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
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 23 年度 分担研究報告書

肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する研究

田中 純子（広島大学 疫学・疾病制御学）

研究協力者：大久真幸（広島大学 疫学・疾病制御学）

研究要旨

本研究では数理疫学的手法（Markov 確率モデル）を用いて、肝炎ウイルスキャリアを対象とした長期経過資料を元に、治療介入の無い場合の肝病態推移確率（肝病態推移率）を推定した。

解析対象は、1993-2009 年に検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア 2,923 人のうち医療機関を受診した 1,361 人（岩手県）、1991-2001 年に献血を契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア 3,377 人のうち医療機関を受診した 1,018 人（広島県）、1990-1999 年に病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア 913 例（虎ノ門病院）である。

1. 検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア（岩手県）では、治療介入が無い場合、無症候性キャリアの 30 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 8.7%・女性 7.5%、また、40 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 30.8%・女性 18.1%となった。
2. 献血を契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア（広島県）では、治療介入が無い場合、無症候性キャリアの 30 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 16.6%・女性 9.0%、また、40 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 25.7%・女性 20.6%となった。
3. 病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア（虎ノ門病院）では、治療介入が無い場合、慢性肝炎疾患患者の 30 年累積肝発癌率は、30 歳起点で男性 20.2%・女性 1.0%また、40 年累積肝発癌率は、30 歳起点で男性 23.1%・女性 1.0%となった。

HCV キャリア、HBV キャリア共に、男性の累積肝発癌率は女性より高く、適切な時期に適切な治療介入の必要性が示唆された。

A 研究目的

肝炎ウイルス持続感染者に対して、治療介入の必要性や治療の効果に関する資料を得るため、肝炎ウイルス（B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス）の持続感染に起因する病態

推移の検討を行った。肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定して数理疫学的手法により、年病態推移確率を算出する。特に、治療介入の無い（抗ウイルス療法を行わない）

場合の肝病態間の年推移率及び累積肝発癌率を推定することを目的とする。

## B 研究方法

### 1) 解析対象

#### ①【検診やドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア(岩手県)】

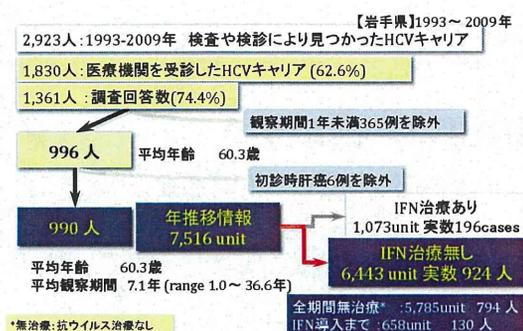


図1 解析対象詳細(検診やドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

1993-2009年に岩手県内において検診やドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルス(HCV)キャリア2,923人を対象とした(図1)。このうち医療機関を受診したものが1,830人(62.6%)、調査回答が得られたのは1,361人(74.4%)であった。

1,361人のうち、観察期間が1年未満である365人と初診時に肝癌であった6人を除外して、最終的に990人を解析対象とした。

この990人から7,516unit(1unit:1年間における病態推移情報)の年推移情報を得た。990人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア:16%、慢性肝炎:81%、肝硬変:4%)、女性(無症候性キャリア:31%、慢性肝炎:64%、肝硬変:5%)であった(図2)。解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間は図3に示す。

インターフェロン(IFN)治療の介入の無い924人(6,443unit)の年推移情報より病態推移確率を算出した。

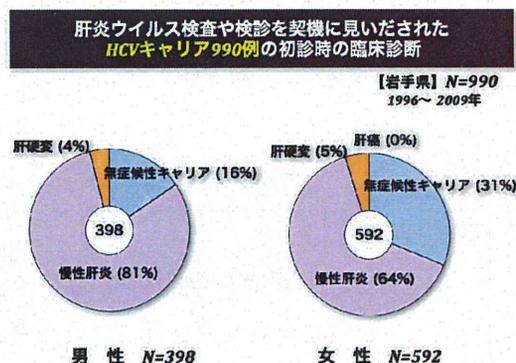


図2 初診時の臨床診断(検診やドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

	例数	観察開始時の年齢(歳)	観察期間(year)(min~max)	IFN治療開始までの期間(year)
全体	990	60.3	7.1(1.0~36.6)	-
男性	398	58.2	7.5(1.0~36.6)	-
女性	592	61.7	6.9(1.0~27.9)	-
IFN治療受療	196	51.0	8.3(1.0~27.9)	3.7(0~17.4)
IFN治療なし	794	62.5	6.8(1.0~36.6)	-
男性				
IFN治療受療	101	48.3	8.7(1.0~18.8)	3.5(0~13.5)
IFN治療なし	297	61.5	7.1(1.0~36.6)	-
女性				
IFN治療受療	95	53.9	7.9(1.1~27.9)	3.9(0~17.4)
IFN治療なし	497	63.1	6.7(1.0~24.9)	-

図3 観察開始時の年齢及び観察期間(検診やドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

#### ②【献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア(広島県)】

1991-2001年に広島県で献血を契機に見いだされたHCVキャリア3,377人のうち医療機関を受診したのは1,097人(32.5%)、調査回答が得られた1,018人(92.8%)であった。観察期間が1年未満である317人と初診時に急性肝炎あるいは肝癌であった2人、計319人を1,018人から除外し、最終的に699人、7,237unitの年推移情報を解析対象とした

(図4)。この699人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア: 34%、慢性肝炎: 65%、肝硬変: 1%)、女性(無症候性キャリア: 53%、慢性肝炎: 46%、肝硬変: 1%)であった(図5)。

699人中インターフェロン(IFN)治療の介入が無い511人から得た4,172unitの年推移情報より病態推移確率を算出した。

解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間は図6に示す。

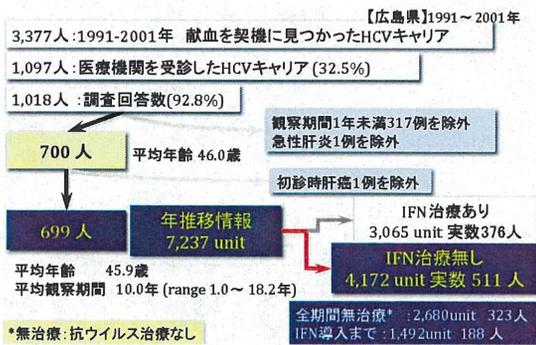


図4 解析対象(献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

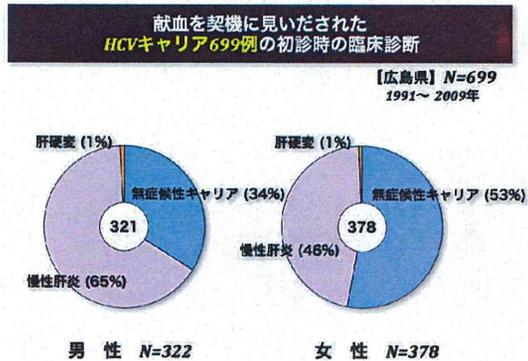


図5 初診時の臨床診断(献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

	例数	観察開始時の年齢(歳)	観察期間(year)(min~max)	IFN治療開始までの期間(year)
全体	699	45.9	10.0 (1.0~18.2)	-
男性	321	44.1	9.4 (1.0~18.1)	-
女性	378	47.5	10.4 (1.0~18.2)	-
IFN治療受療	376	45.3	11.7 (1.1~18.2)	4.7 (0~17.1)
IFN治療なし	323	46.7	7.9 (1.0~17.8)	-
男性				
IFN治療受療	175	42.6	10.8 (1.1~18.1)	3.3 (0~15.3)
IFN治療なし	146	45.9	7.7 (1.0~17.8)	-
女性				
IFN治療受療	201	47.7	12.5 (1.1~18.2)	5.7 (0~17.1)
未治療	177	47.3	8.1 (1.0~17.8)	-

図6 観察開始時の年齢及び観察期間(献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

### ③【病院受診群で長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア(虎ノ門病院)】

1990-1999年に虎ノ門病院肝臓内科において長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア(HBs抗原陽性かつHCV抗体陰性)、入院歴有り346人、外来患者567人、計913人を対象とした。

分類不能、HCV重複感染、急性肝炎、初診時肝癌の92人及び観察期間1年未満67人、性別不明1人、初診時に肝癌であった4人の計164人を913人より除外とし、最終的に749人、6,374unitの年推移情報を解析対象とした(図7)。

解析対象749人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア: 9%、慢性肝炎: 89%、肝硬変: 2%)、女性(無症候性キャリア: 16%、慢性肝炎: 83%、肝硬変: 1%)であった(図8)。

抗ウイルス療法の介入が無い724人、5,632unitの年推移情報より病態推移確率を算出した。さらに724人からGenotype Cであった504人から3,854unitを抽出し、同様に病態推移確率を算出した。解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間は図9に示す。

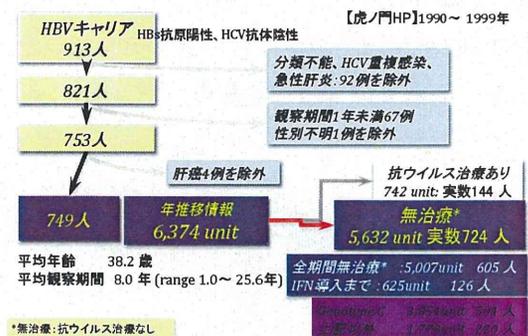


図 7 解析対象 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

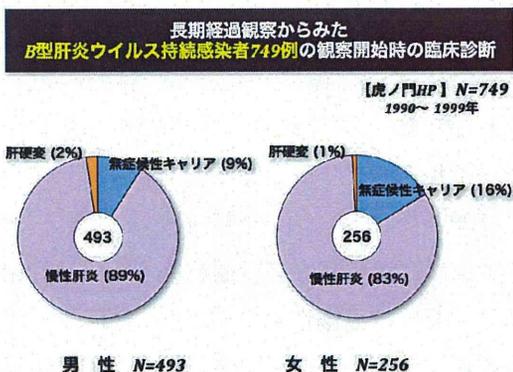


図 8 初診時の臨床診断 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

【虎ノ門HP】N=749  
1990～1999年

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	抗ウイルス治療開始までの期間 (year)
全体	749	38.2	8.0 (1.0~25.6)	-
男性	493	38.5	8.2 (1.0~25.6)	-
女性	256	37.7	7.8 (1.0~18.1)	-
ラミブジン投与	144	39.3	8.8 (1.3~17.2)	4.5 (0~13.8)
未投与	605	38.0	7.9 (1.0~25.6)	-
男性				
ラミブジン投与	112	38.3	8.9 (1.3~17.2)	4.8 (0~13.8)
未投与	381	38.6	7.9 (1.0~25.6)	-
女性				
ラミブジン投与	32	42.7	8.3 (3.7~15.0)	3.8 (0~11.5)
未投与	224	37.0	7.7 (1.0~18.1)	-

図 9 観察開始時の年齢及び観察期間 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

### C 結果

#### ① 【検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア (岩手県)】

IFN 治療介入の無い場合の病態推移確率を 10 歳階級別に図 10 に示す。この確率を用いて 40 歳時点で無症候性キャリアを起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図 11)

No of 6,443 unit  
無治療 HCV 924 cases

Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
<b>Starting age: 40-49 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	96.55	3.45	0.00	0.00	92.77	7.23	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.34	0.00	0.66	1.79	97.76	0.00	0.45
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 50-59 years</b>								
Asymptomatic carriers	93.44	6.56	0.00	0.00	90.50	9.50	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.83	98.35	0.83	0.00	1.46	98.06	0.49	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	97.83	2.17
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 60-69 years</b>								
Asymptomatic carriers	94.92	5.08	0.00	0.00	93.19	6.57	0.24	0.00
Chronic hepatitis	1.23	96.32	1.68	0.77	1.12	97.21	1.45	0.22
Liver cirrhosis	0.00	0.00	94.59	5.44	0.00	0.00	92.31	7.69
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 70+ years</b>								
Asymptomatic carriers	88.49	10.91	0.61	0.00	91.04	8.96	0.00	0.00
Chronic hepatitis	1.82	93.37	2.99	1.83	2.72	94.25	2.30	0.73
Liver cirrhosis	0.00	2.50	85.00	12.50	0.00	1.56	92.97	5.47
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 10 10 年推移確率行列 (検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

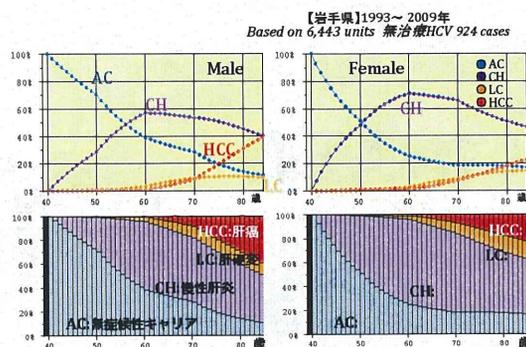


図 11 HCV キャリア肝病態累積罹患率 (検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

#### ② 【献血を契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア (広島県)】

IFN 治療介入の無い場合の病態推移確率を 10 歳階級別に図 12 に示す。この確率を用いて 40 歳時点で無症候性キャリアを起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図 13)

(1.3%)となった(括弧内の数値は Genotype C に限定した場合の結果)。

No of 4,172 unit  
無治療511cases

Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
<b>Starting age: 20-29 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	96.00	4.00	0.00	0.00	95.45	4.35	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 30-39 years</b>								
Asymptomatic carriers	88.57	11.43	0.00	0.00	98.50	1.50	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.51	99.49	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 40-49 years</b>								
Asymptomatic carriers	94.12	5.88	0.00	0.00	96.41	3.59	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	99.69	0.00	0.31	0.00	99.53	0.47	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 50-59 years</b>								
Asymptomatic carriers	92.59	7.41	0.00	0.00	93.78	6.22	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	98.93	0.71	0.36	0.00	99.29	0.71	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 60+ years</b>								
Asymptomatic carriers	95.94	4.57	0.00	0.00	93.52	6.17	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.50	98.00	0.00	1.50	0.54	97.18	1.69	0.56
Liver cirrhosis	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	91.48	8.82
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 12 年推移確率行列 (献血を契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

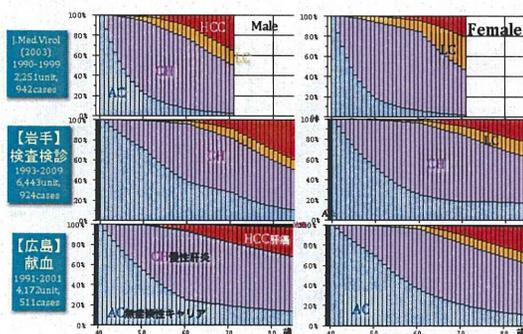


図 13 HCV キャリア肝病態累積罹患率 (検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

N=5,632 unit  
無治療724 cases

Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
<b>Starting age: 20-29 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.78	0.21	0.00	0.00	99.64	0.36	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 30-39 years</b>								
Asymptomatic carriers	98.89	1.11	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.11	99.21	0.67	0.00	0.00	99.75	0.25	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	96.30	0.00	0.00	0.00	87.50	12.50
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 40-49 years</b>								
Asymptomatic carriers	100.00	0.00	0.00	0.00	98.28	0.00	0.00	1.72
Chronic hepatitis	0.00	99.07	0.81	0.12	0.00	99.36	0.64	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	91.94	8.06	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 50-59 years</b>								
Asymptomatic carriers	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	98.32	1.37	0.31	0.00	99.72	0.28	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	84.38	15.63	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 60+ years</b>								
Asymptomatic carriers	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	99.97	0.63	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	1.23	97.91	6.04	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 14 年推移確率行列 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

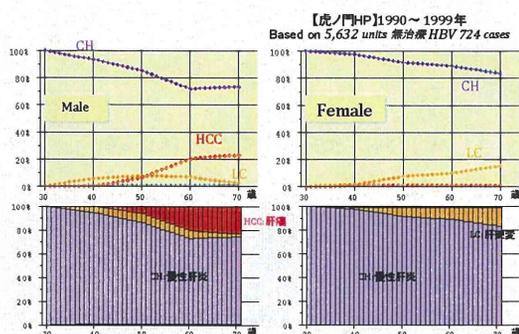


図 15 慢性肝炎起点肝病態累積罹患率 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

### ③【病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア (虎ノ門病院)】

治療介入の無い場合の病態推移確率を 10 歳階級別に図 14 に示す。この確率を用いて 30 歳時点で慢性肝炎を起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図 15)。30 年後には男性では無症候性キャリア 1.0% (0.0%)、慢性肝炎 71.8% (66.3%)、肝硬変 6.9% (7.7%)、肝癌 20.2% (26.0%) となり、女性では無症候性キャリア 0.0% (0.0%)、慢性肝炎 89.0% (85.4%)、肝硬変 10.0% (13.3%)、肝癌 1.0%

同様に、男性 20 歳時点で無症候性キャリアを起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図 17)。

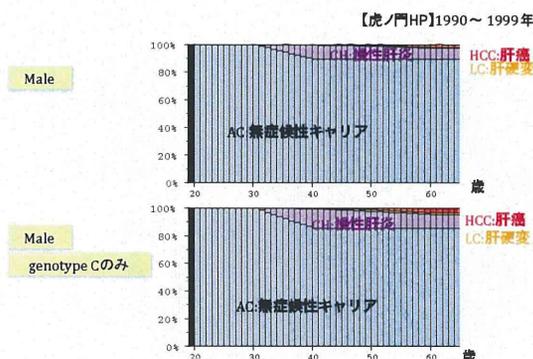


図 17 無症候性キャリア起点肝病態累積罹患率（病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア）

#### **D 結論と考察**

HCV キャリア、HBV キャリア共に、男性の累積肝発癌率は女性より高く、適切な時期に適切な治療介入の必要性が示唆された。

#### **E 研究発表**

該当なし

#### **F 健康危険情報**

該当なし

#### **G 知的財産権の出現・登録状況**

該当なし

#### **参考文献**

*Junko Tanaka, Hiromitsu Kumada, Kenji Ikeda, et.al: Natural Histories of Hepatitis C Virus Infection in Men and Women Simulated by the Markov Model. Journal of Medical Virology 70:378-386 (2003)*

## 患者予後を改善するための新しい Modality を用いた肝細胞癌の診断

研究分担者 鳥村拓司 久留米大学先端癌治療研究センター 教授

### 研究要旨

我々は、昨年度の検討において肝内腫瘍性結節の検出には従来用いられてきたダイナミック CT よりもプリモビスト MRI のほうが優れていること。さらに、肝細胞癌患者の予後を左右する腫瘍肉眼型の診断にはソナゾイド造影腹部超音波検査が有用であることを報告した。今年度は、ソナゾイド造影腹部超音波検査の詳細な検討と近年開発中の肝細胞癌をより特異的に診断するための PIVKA-II 測定試薬である NX-PVKA-R が肝細胞癌の腫瘍肉眼型予測に有用かを検討した。その結果、腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌症例において、ラジオ波焼灼療法では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が単純結節型のほうが単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型に比べて無再発生存期間が有意に長かった。しかし、外科的切除例では単純結節型と単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型の無再発生存期間に差は観られなかった。一方、腫瘍径 20 mm 以下では外科的切除例、単純結節型に対するラジオ波焼灼療例、単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型に対するラジオ波焼灼療例間で無再発生存期間に差は観られなかった。次に、外科的切除症例において NX-PVKA-R のカットオフ値を 1.5 とすると 1.5 以下の症例には、単純結節型が多く、1.5 を超えると単純結節周囲増殖型や多結節癒合型の頻度が増加した。この傾向は、従来の PIVKA-II が比較的低値な例においても同様な結果であった。以上の結果から、肝細胞癌患者の予後をより改善するには、ソナゾイド造影腹部超音波検査や NX-PVKA-R の値から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

肝細胞癌は全世界において5番目に発生数が多く、死亡原因としては3番目に悪性腫瘍であり、その2/3はアジア地域において発生している。本邦における肝細胞癌による死者は近年頭打ちかやや減少傾向にあるはそれでも年間約32,000名が肝細胞癌で死亡

している

近年、肝細胞癌の根治的治療の成績は飛躍的に向上し、当科における日本肝癌研究会の Tumor stage 1, 2 の5年生存率は各々71.3%, 57.3%であった。一方、進行肝細胞癌の治療に関しては、今日まで肝動脈塞栓術(TACE)、肝動注化学療法(HAIC)、全身化学療法、免

疫療法などが試みられてきたが TACE 以外には予後延長に寄与することが証明された治療法は無かった。近年、分子標的治療薬であるソラフェニブが本邦でも認可され、高度に進行した肝細胞癌に対し積極的に投与されるようになったが、その治療他はまだまだ満足すべきものではない。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早期発見を増やし根治的治療をより多くの患者に対して行うことが重要と考えられる。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。この為、昨年度はプリモビスト MRI による腫瘍検出能が従来のダイナミック CT scan より優れていることを明らかにし、さらに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の重要性にも言及した。今年度はソナゾイド造影腹部超音波検査の詳細な検討と近年開発中の肝細胞癌をより特異的に診断するための PIVKA-II 測定試薬である NX-PVKA-R が肝細胞癌の腫瘍肉眼型予測に有用かを検討した。

## B. 研究方法

### 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。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を評価した。

#### NX-PVKA-R の測定

1999 年 1 月から 2009 年 12 月までに肝細胞癌と診断され外科的切除が行われた 126 例 (Child-Pugh class A もしくは B) の保存血清を用いて測定した。症例の平均年齢は  $64.4 \pm 11.0$  歳、男性 96 例、女性 34 例。HBV (+)；28 例、HCV (+)；96 例。平均腫瘍径  $26.1 \pm 8.6$  cm、AFP； $315.1 \pm 989.9$  ng/ml, PIVKA-II； $863.2 \pm 3954.0$  mAU/ml, 腫瘍肉眼型；単純結節型：66 例、単純結節周囲増殖型：30 例、多結節癒合型：30 例。腫瘍分化度；高~中分化：109 例、低分化：17 例。

#### (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。

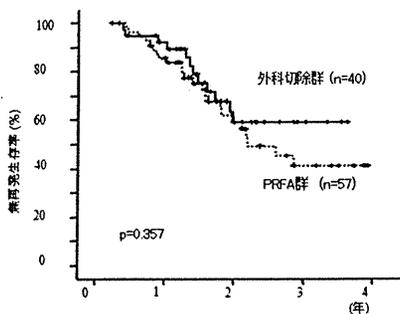
### C. 研究成果

#### 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。我々は昨年の検討で、単純結節型では腫瘍径 20 mm 以下では 17.2%、腫瘍径 20~30 mm では 28.9%に脈管浸潤が見られるものの、肝内転移は認められないこと。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%に脈管浸潤が見られ、33.3%に肝内転移が見られたこと。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 以下でも 12.5%、腫瘍径 20~30 mm で 28.6%に認められたことを明らかにした。

今回の検討では、腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌全症例による検討では外科的切除群とラジオ波焼灼療法群間に無再発生存期間には差が見られなかった (図 1)。

図1. 腫瘍径30 mm以下の肝細胞癌での外科的切除とラジオ波焼灼療法による無再発生存期間の比較

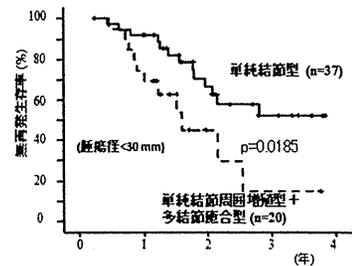


予測腫瘍肉眼型別の治療成績の比較では、外科的切除では単純結節型で 1, 2 年無再発生存率が 95.0%, 63.3%, 単結節周囲増殖型 + 多結節癒合型で

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。

一方、ラジオ波焼灼療法を行った、腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌症例においては、予測肉眼型が単純結節型に比べ単純結節周囲増殖型および多結節癒合型では無再発生存率が有意に低かった (図 2)。

図2. 予測肉眼型別のPRFA治療における無再発生存期間の比較



さらに、腫瘍径別比較において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なかった。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。一方、外科的切除においては、腫瘍径 20 mm 以下、20~30 mm いずれにおいても単純結節型と単結節周囲増殖型 + 多結節癒合型の間で無再発生存率に差は認められなかった。

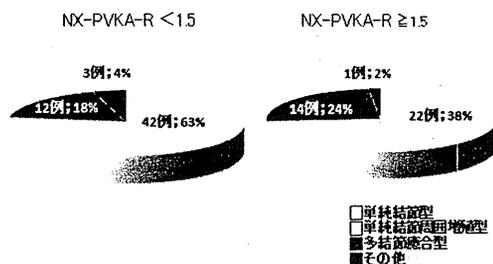
以上の結果から、ソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼予測は臨床

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。

次に、通常の PIVKA-II よりもより特異的に肝細胞癌を診断する目的で開発された NX-PVKA-R の肝細胞癌サーベイランスにおける意義を外科的切除を行った症例を用いて検討した。

その結果、NX-PVKA-R の値は腫瘍径とも相関を認めたが (p=0.007)、腫瘍肉眼型とより強い相関を認め、NX-PVKA-R 値が 1.5 以下の場合単純結節型が 69 例中 47 例を占めた。一方、1.5 以上の場合、単純結節型は 57 例中 23 例であったのに対し単結節周囲増殖型+多結節癒合型は 34 例を占めた (p=0.001) (図 3)。

図3.NX-PVKA-Rと腫瘍肉眼型



次に、従来法の PIVKA-II の値が 100 以下と比較的低値の症例における検討の結果では、NX-PVKA-R の値は腫瘍径と相関を示さなかったが、腫瘍肉眼型とは相関を認め、NX-PVKA-R 値が 1.5 以下の場合単純結節型が 63 例中 42 例を占めた。一方、1.5 以上の場合、単純結節型は 18 例中 8 例であったのに対し単

結節周囲増殖型+多結節癒合型は 10 例を占めた (p=0.024) (図 4)。

図4.PIVKA-II(従来法)100未満の症例におけるNX-PVKA-Rの比較

		NX-PVKA-R < 1.5 (63例)	NX-PVKA-R ≥ 1.5 (18例)	p値
腫瘍個数	単発/多発	47/16	15/3	p=0.335
最大腫瘍径(mm)	Mean±SD	23.4±6.3	28.2±11.3	p=0.290
AFP(ng/ml)	Mean±SD	273.9±874.8	559.2±1583.6	p=1.000
	< 100/100 ≤	48/15	14/5	p=0.581
L3 (%)	< 10/10 ≤	52/11	16/3	p=0.407
腫瘍肉眼型	単純結節/その他	42/21	7/11	p=0.024
門脈浸潤	-/+	41/22	8/10	p=0.114
肝内転移	-/+	60/3	13/5	p=0.012
分化度	well~moderate/poor	57/6	15/5	p=0.060

以上の結果から、新規腫瘍マーカーである NX-PVKA-R は肝細胞癌の腫瘍肉眼型を予測するうえで有用な手段となることが示唆された。今後、NX-PVKA-R と無再発生存期間、累積生存期間、ソナゾイド超音波検査との併用でより予測腫瘍肉眼型の診断率が向上するかを詳細に検討しその有用性を証明する予定である。

#### D. 考察

昨年度までの検討において、現在一般的に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報告した。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。

今回は、ソナゾイド腹部超音波検査による予測肉眼腫瘍型別の治療成績と通常の PIVKA-II よりもより特異的に肝細胞癌を診断する目的で開発された NX-PVKA-R の肝細胞癌サーベイランスにおける意義について検討した。

最大腫瘍径 20~30 mm の肝細胞癌にお

いてソナゾイド腹部超音波検査で予測した腫瘍肉眼型のうち、ラジオ波焼灼療法では単純結節型に比べ単結節周囲増殖型＋多結節癒合型は無再発生存率が低かった。しかし、腫瘍径 20 mm 以下では両群間に差は観られなかった。一方、外科的切除例では腫瘍径 20~30 mm でも 20 mm 以下でも両群間に差は観られなかった。これは、昨年示したように単結節周囲増殖型＋多結節癒合型では、早期より術前には検出できない門脈浸潤や関内転移が高頻度に存在しているためセーフティマージンが狭いラジオ波焼灼療法では腫瘍径 20~30 mm の肝細胞癌に対し十分な根治的治療を行うことが困難であることを示していると思われる。一方、外科的切除では十分にセーフティマージンが確保できるためラジオ波焼灼療法に比べて、無再発生存率が高いと考えられる。

NX-PVKA-R は本来通常の PIVKA-II よりもより特異的に肝細胞癌を診断する目的で開発されたものであるが、今回の検討において NX-PVKA-R の値が 1.5 以下の症例では単純結節型が多く、1.5 以上では単結節周囲増殖型＋多結節癒合型が多い傾向にあった。肝細胞癌患者の生存率向上のためには、早期発見による根治的治療の施行率向上とともに症例ごとの特性による最適な根治的治療法の選択が必要になると考えられる。今後我々は、腫瘍肉眼型予測にソナゾイド超音波検査とともに NX-PVKA-R 測定が有用であるかをさらに詳細に検討し通常のサーベイランス検査にどの様に組み入れたらよいかを

検討していきたい。

#### E. 結論

ソナゾイド腹部超音波検査は肉眼腫瘍型の予測に優れている。NX-PVKA-R も今回の検討において、肉眼腫瘍型の予測に役立つことが示唆された。来年度以降ソナゾイド腹部超音波検査に。NX-PVKA-R 測定をどのように組み入れればより正確に肝細胞癌の腫瘍肉眼型が予測できるようになるかを検討していきたい。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

- 論文発表
- 永松洋明、岩本英希、中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. ソラフェニブ投与中急速に悪化した stage-IV-B 肝細胞癌症例に対する動注化学療法. *The Liver Cancer Journal* 2011; 3: 152-153.
- Sumie S, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Takata A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Torimura T, Sata M. Total and high molecular weight adiponectin and hepatocellular carcinoma with HCV infection. *PLoS One* 2011; 6: e26840 (Page 8).
- Kim do Y, Kim JW, Kuromatsu R, Ahn SH, Torimura T, Sherman M. Controversies in surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011; 81(Suppl. 1): 56-60.
- Torimura T, Ueno T, Nakamura T, Sata M, et al. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine

- deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil sensitive liver cancer in mice. *Cancer Science*, 2012 in press.
5. Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, Sata M, et al. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib; an efficacious and nontoxic treatment for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*, 2011; 13: 187-197.
2. 学会発表
  1. Torimura T, Ueno T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Yano H, Sata M. Antiangiogenic mechanisms of aflibercept in mouse hepatoma model. 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), Orland, USA 2011.
  2. 中野聖士、黒松亮子、高田晃男、住江修治、佐谷 学、山田慎吾、鳥村拓司、佐田通夫. 肝内悪性リンパ腫における造影超音波検査の特徴. 日本超音波医学会 (第 84 回学術集会), 東京 2011.
  3. 永松洋明、岩本英希、澤田昌幸、鳥村拓司、吉田 博、佐田通夫. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術、抗がん剤種類による無再発期間の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
  4. 鳥村拓司、上野隆登、中村 徹、岩本英希、古賀浩徳、矢野博久、佐田通夫. マウス肝癌モデルにおける Aflibercept の血清形成抑制機序に関する検討. 第 47 回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
  5. 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、山田慎吾、中野聖士、上野隆登、佐田通夫. 肝細胞癌を用いた作用機序の異なる血管新生阻害療法の比較:メトロノミックケモラピーと VEGFR-2 リン酸化阻害剤の比較. 第 47 回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
  6. 新関 敬、住江修治、鳥村拓司、黒木淳一、相野 一、岩本英希、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法 (Low-dose FP) の治療効果及び予後予測における血清 VEGF の重要性と今後の展望. 第 47 回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
  7. 黒松亮子、高田晃男、住江修治、佐谷 学、山田慎吾、鳥村拓司、佐田通夫. アルコール性肝硬変に起因した肝細胞癌の臨床的特徴. 第 47 回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
  8. 永松洋明、岩本英希、中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. Sorafenib 投与中急速に悪化した Stage IV-B 肝細胞癌症例に対する動注化学療法. 第 3 回日本肝がん分子標的治療研究会, 下関 2011.
  9. 古賀浩徳、梶原雅彦、安倍弘彦、矢野洋一、枝國源一郎、枝國勇一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、上野隆登、佐田通夫. COX-2 阻害剤、ACE 阻害剤、および Vitamin K2 併用により長期生存中の肝細胞癌 2 症例. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会、第 91 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同, 久留米 2011.
  10. Nagamatsu H, Torimura T, Iwamoto H, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy prior to trans-hepatic

arterial chemoembolization prolongs time to progression of patients with multiple hepatocellular carcinoma. The 2nd Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE), Osaka, Japan 2011.

11. Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Sata M. Impact of vascular endothelial growth factor (VEGF) on predictor of poor response and survival in advanced HCC patients with HAIC. The 2nd Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE), Osaka, Japan 2011.
12. 岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌における S-1 metronomic chemotherapy と vandetanib 併用療法の効果と安全性の硬化と安全性の検討. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
13. 永松洋明、板野 哲、岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 多結節性肝細胞癌に対する TACE 前短期肝動注化学療法の有用性に関する検討. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
14. 鳥村拓司、上野隆登、岩本英希、中村 徹、増田 裕、安倍満彦、古賀浩徳、矢野博久、佐田通夫. マウス肝癌モデルにおける Aflibercept の血管形成抑制機序に関する検討. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
15. 山田慎吾、黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、住江修治、高田晃男、鳥村拓司、中島 収、奥田康司、佐田通夫. NX-PVKA-R による肝細胞癌悪性度予測における有用性. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
16. 佐谷 学、黒松亮子、山田慎吾、中野聖士、住江修治、高田晃男、鳥村拓司、佐田通夫. 経皮的ラジオ波焼灼療法 (PRFA) が施行された小肝細胞癌における高感度 AFP-L3% の再発診断の有用性. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
17. 福嶋伸良、黒松亮子、高田晃男、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、中牟田誠、鳥村拓司、佐田通夫. 非 B 非 C 肝癌患者と人間ドック受診者との臨床背景の比較検討. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
18. 相野 一、黒木淳一、岩本英希、新関 敬、山田慎吾、中野聖士、佐谷 学、住江修治、高田晃男、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. 当院におけるミリプラチン使用経験について. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
19. 新関 敬、住江修治、鳥村拓司、黒木淳一、相野 一、岩本英希、黒松亮子、高田晃男、中野聖士、佐谷 学、山田慎吾、佐田通夫. 進行肝癌に対する Low dose FP 療法の治療効果、予後予測因子の為のバイオマーカーとしての血清 VEGF 値の意義. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
20. 黒木淳一、佐藤公昭、岩本英希、相野 一、新関 敬、福嶋博文、鳥村拓司、佐田通夫. 原発性肝細胞がんに対する短期間の sorafenib 投与にて重篤な低血糖発作をきたしたが奏効した一例. 第 47 回日本肝癌研究会, 静岡 2011.
21. 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する IVR を用いた治療成績の検討. JDDW (第 15 回日本肝臓学会大会), 福岡 2011.
22. 新関 敬、住江修治、鳥村拓司、黒木淳

- 一、相野 一、岩本英希、佐田通夫. 血清 VEGF 値に基づく切除不能脈管浸潤合併進行肝細胞癌に対する治療選択. JDDW (第15回日本肝臓学会大会), 福岡 2011.
23. 新関 敬、住江修治、鳥村拓司、黒木淳一、相野 一、岩本英希、黒松亮子、高田晃男、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、佐田通夫. 当院での脈管浸潤陽性肝癌に対する治療の取り組み. 第26回筑後DDF, 久留米 2011.
24. 高田晃男、黒松亮子、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、永松洋明、渡辺次郎、鳥村拓司、佐田通夫. EOB-MRI で描出されなかったHigh-Grade Dysplastic Nodule (HGDN) が高分化肝癌に進展した1例. 日本超音波医学会(第21回九州地方会学術集会), 別府 2011.
25. 鳥村拓司、上野隆登、中村 徹、古賀浩徳、佐田通夫. マウス肝癌モデルにおけるAfliberceptの血管形成抑制機序に関する検討. 第43回日本臨床分子形態学会総会・学術集会, 大阪 2011.
26. 鳥村拓司、上野隆登、岩本英希、矢野博久、古賀浩徳、安倍満彦、佐田通夫. マウス肝癌でのAfliberceptの血管新生抑制機序に関する検討. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋 2011.
27. 下津浦康隆、山田慎吾、中野聖士、新関敬、高田晃男、黒松亮子、鳥村拓司、川口 巧、中島 収、佐田通夫. 肝細胞癌に対し肝動脈塞栓術(TACE)後、数年を経て胆管浸潤にて再発を来した1例. 第295回日本内科学会九州地方会, 佐賀 2011.
28. Abe M, Koga H, Yoshida T, Hanada S, Sakata M, Taniguchi E, Kawaguchi T, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Torimura T, Yano H, Ueno T, Sata M. Sustained upregulation of HIF-1 $\alpha$  by hepatitis C virus core protein augments VEGF and Bcl-xL expressions in hepatocellular carcinoma cells under hypoxic condition. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, USA 2011.
29. Torimura T, Ueno T, Iwamoto H, Nakamura T, Masuda H, Koga H, Abe M, Yano H, Sata M. Antiangiogenic mechanisms of aflibercept of a mouse hepatoma model. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, USA 2011.
30. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Kurogi J, Sumie S, Torimura T, Sata M. Clinical outcome treated with sorafenib in advanced HCC patients with extrahepatic metastasis: comparison of patients without extrahepatic metastasis. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, USA 2011.
31. 永松洋明、鳥村拓司、岩本英希、城野智毅、澤田昌幸、吉田 博、佐田通夫. 根

治療法困難な肝細胞癌に対するIVR を用いた治療成績からソラフェニブ投与時期を検討。第98回日本消化器病学会九州支部例会、第92回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同，長崎 2011.

32. 徳安秀紀、永松洋明、丸岡浩人、城野智毅、澤田昌幸、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. Stage IV-B 肝細胞癌症例に対する放射線照射治療併用ソラフェニブ投与の検討。第39回日本肝臓学会西部会，岡山 2011.

33. 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 根治療法困難な肝細胞癌症例に対するIVR を用いた治療成績の検討。第39回日本肝臓学会西部会，岡山 2011.

34. 城野智毅、永松洋明、丸岡浩人、徳安秀紀、澤田昌幸、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. ソラフェニブ不応StageIV-B 肝細胞癌症例に対するIVR を用いた治療経験。第39回日本肝臓学会西部会，岡山 2011.

35. 中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移合併進行性肝癌症例に対するソラフェニブ治療の臨床的特徴。第5回日本肝がん分子標的治療研究会，東京 2011.

36. 永松洋明、水上直久、城野智毅、岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移を伴う肝細胞癌症例に対する放射線照射治療併用ソラフェニブ投与の検討。第5回日本肝がん分子標的治療研究会，東京 2011.

#### 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