

図17 医療機関別IFN実施状況

回答者数=116人(重複回答)

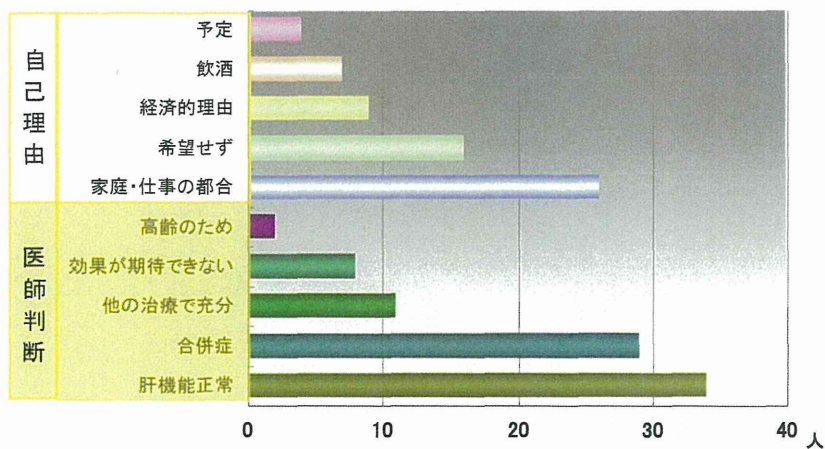
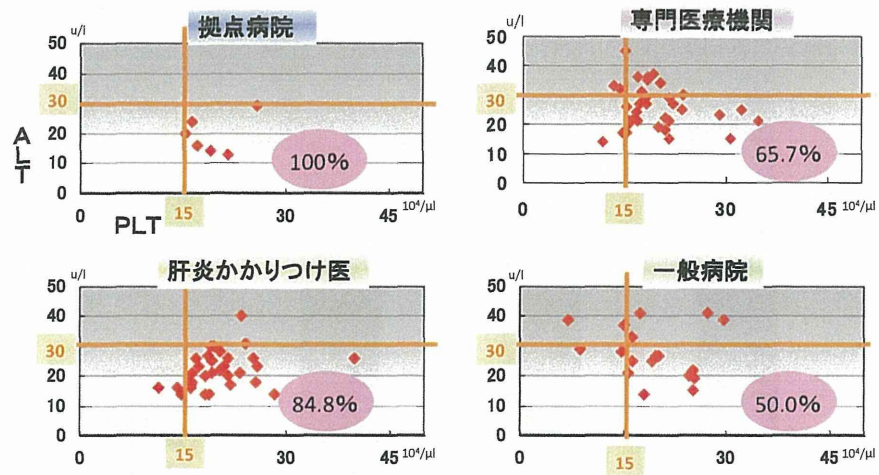


図18 IFN未投与理由(70歳以下)




※  治療がトラインにより、ALT異常を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮する症例

図19 IFN未投与理由：肝機能正常

- (1) わが国における肝癌診断の動向と肝癌の段階的進行過程
- (2) わが国の肝癌診療の実態と医療経済
- (3) C型慢性肝疾患における治療介入の時期と予後に及ぼす影響

研究分担者 池田健次、熊田博光 虎の門病院肝臓センター

研究要旨：

- (1) 日本で通常発見される3cm以下の「初期」肝細胞癌の段階的進行過程を明らかにし、「中期」「晩期」の肝癌段階の位置づけを長期経過から明らかにした
- (2) 3cm以下で発見され肝切除・ラジオ波凝固療法が行われた例について、反復再発の実態、反復入院治療の実態を、医療経済の観点から明らかにした
- (3) 個人の立場では慢性肝炎の早期の状態でのウイルス排除が最も大切であるが、社会の立場では、肝硬変になってしまっても発癌抑制の観点からは抗ウイルス療法を積極的に行っていくことが医療経済的にも重要であった。

研究課題(1) わが国における肝癌診断の動向と肝癌の段階的進行過程

A. 研究目的

C型慢性肝炎患者のスクリーニング検査と抗ウイルス療法の積極的な勧奨により、ウイルス排除・肝炎治癒となる症例が徐々に増えてきている。しかし、インターフェロン治療抵抗性、副作用出現例、すでに肝硬変に進行した症例、高齢者、全身合併症などを有する症例は少なくなく、最終的には肝細胞癌合併に至る症例が後を絶たない。

C型肝炎ウイルス感染者でウイルス排除が行えない、行えなかったという症例でも、医療機関を定期的に訪れておれば、肝癌は小型で発見されることが多く、腹部超音波検査や腫瘍マーカーのチェックがなされる状態であれば、C型肝細胞癌の初発時の大きさは、2cm以下で発見される例が約70%、3cm以下で発見される例が約85%である。

このような症例では、外科的肝切除や経皮的ラジオ波凝固療法などの「根治的」な治療を反復することにより、腫瘍の良好なコントロール状態が持続し、5年を超える長期生存が得られることが多くなっている。

本研究の目的は、わが国では最も一般的な3cm以下かつ3個以内の早期の肝癌に対して、通常の治療介入を行い、どの程度の病期の段階的進行や治療経過をたどるのかを検討することである。

B. 研究方法

検討対象は、対象は1999年より2006年までの間に当院肝臓センター（消化器科）に入院して診断された小型の肝細胞癌症例。この間に診断された3cm以下かつ3個以内の肝癌で、肝切除または根治的なラジオ波凝固療法が行えた連続した374例とした。

症例の内訳は、男性246例・女性128例で、年齢は 63.8 ± 9.4 歳、主腫瘍の大きさは 19.2 ± 5.4 cmで、多発例は65例

(17.4%)であった。肝癌症例に対する初回治療法は、肝切除 138 例・ラジオ波凝固療法 236 例であった。

肝切除を行った 138 例の背景は、年齢中央値が 62.5 歳と若く ($P < 0.001$)、B 型肝炎の比率が 33.3%と高く (RFA 群 10.2%、 $P < 0.001$)、血小板数が 12.7 万と高く (RFA 群 9.7 万、 $P < 0.001$)、ICG15 分値が 21%と低く (RFA 群 28%、 $P < 0.001$)、全般に肝癌発癌率・再発率が低いと考えられる症例が多かった。

初発時は全例、肝切除や局所治療で腫瘍の根治可能な 3cm 以下 3 個以内の肝癌であり、この状態を「早期肝癌」と定義し、腫瘍が進展し 3cm 超または 4 個以上となった状態を「中期肝癌」、Vp3 以上・遠隔転移・Child 分類 C のいずれかになった段階を「晚期肝癌」として、離散時間有限マルコフ過程で推移確率を算出した。

C. 研究結果

(1) 全体症例での 1 年・状態移行確率：

有限マルコフモデルでの全 1892 データからみた「早期肝癌」からの 1 年・状態移行確率は、「早期肝癌」に停留 92.17%、「中期肝癌」へ進行 4.81%、「晚期肝癌」へ進行 1.73%、「死亡」1.29%であった。

「中期肝癌」症例では、1 年後に中期肝癌に停留している確率は 69.32%、「晚期肝癌」への進行 27.27%、「死亡」3.41%であった。「晚期肝癌」に進行した症例では、晚期に停留している確率は 24.77%、「死亡」が 75.23%であった。

(2) 年齢別にみた病期進行率：

60 歳未満・60～69 歳、70 歳以上の 3 群に分けて、病期進行率を比較した。「早期肝癌」から「中期肝癌」への進行率は、60 歳未満で 2.34%、60～69 歳 5.90%、70 歳以上 5.49%で、60 歳未満の若年群で有意に進行率が低かった (χ^2 検定、 $P = 0.0053$)。

一方、「中期肝癌」から「晚期肝癌」へ

の病期進行率をみると、60 歳未満では 37.50%、60～69 歳では 30.30%、70 歳以上では 22.09%であり、高齢になればなるほど晚期肝癌への進行率は低くなった (χ^2 検定、 $P = 0.0011$)。

(3) 初回治療法別にみた発癌率・生存率：

初回治療が肝切除かラジオ波凝固療法別に病変進行率を比較した。初回治療が肝切除であった症例での「早期肝癌」から「中期肝癌」への進行率は 3.90%であったのに対し、初回ラジオ波凝固療法であった症例では 5.40%と、粗移行率ではラジオ波凝固療法群が高かった。しかし、「中期肝癌」から「晚期肝癌」への移行率は、前者が 24.14%、後者が 28.81%とその差はほとんどなかった。

(4) 「早期肝癌」の一般的経過：

年齢や初回治療法の全てを含む、全体症例での「早期肝癌」の一般的な臨床経過をまとめた。早期肝癌の症例は年齢が 64 歳、ICG15 分値が 26%で、「初期肝硬変」程度の状態で治療を開始する。肝切除・ラジオ波凝固療法で開始し、初回再発を起こすまでの中央値は 3.2 年で、全体として 5.2 年間の後に中期肝癌に進展する。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 年後に晚期肝癌に進展する。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. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Stage progression small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. *Liver Internat* 2011; 31: 692-699.

2. 学会発表

第60回アメリカ肝臓学会 (AASLD)

2010年10~11月 (Boston)

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

研究課題(2) わが国の肝癌診療の実態と医療経済

A. 研究目的

わが国ではウイルス性肝炎や肝硬変症例に対する発癌リスクが周知されるようになり、肝癌の画像サーベイランスが広く行われるようになってきている。肝臓専門施設では、ウイルス性肝疾患からの肝細胞癌発癌例では直径3cm以下で発見される頻度が70%を超えるに至っている。しかし背景に慢性肝疾患が存在する場合は多いため、再発率はきわめて高く、新規に出現した肝癌に対する再発治療は避けられない問題である。

小型肝癌に対して肝切除やラジオ波凝固療法での「根治療法」を繰り返し、さらに多発化してからは肝動脈化学塞栓療法を繰り返して5年以上生存できるようになったわが国の肝癌診療では、患者のQuality of lifeや医療経済の問題も避けて通れない。

ここでは肝癌に対する入院治療の実態と肝癌治療に関する直接医療費を検討した。

B. 研究方法

対象は1999年から2003年までの間に入院し、根治治療を行った初発肝癌のうち、直径3cmかつ3個以内の患者158例。

男性100例・女性58例で、年齢中央値65歳(38歳~87歳)であった。HBs抗原陽性30例、HCV抗体陽性119例、何れも陰性12例の背景であった。腫瘍径は6~30mmで中央値18mm、単発例135例、多発例23例の腫瘍の状態、ICG15分値は5~78%(中央値26%)、血小板数は3.8~25.6万(中央値9.9万)の肝機能の状態であっ

た。初回治療としては、肝切除を 55 例、ラジオ波凝固療法 (RFA) を 103 例に施行したが、肝切除例では年齢が有意に若年 ($P=0.041$)、血小板数が有意に高く ($P<0.0001$)、ICG15 分値が有意に低く ($P=0.0001$)、肝障害が軽く一般的な再発リスクの低い群が肝切除を受けていた。

肝癌治療の経済評価は、費用 (-効果) 分析とし、社会の立場で直接費用を計算した。

C. 研究結果

1. 肝癌治療後の再発率と反復再発

158 例全体の初回再発率は 5 年で 72.5%、50%再発期間は 2.5 年であった。反復再発に寄与する要因を Cox 比例ハザードモデル (Prentice-Williams-Peterson モデル) で検討すると、(1)初回治療法 (RFA のハザード 1.40、 $P=0.0030$)、(2)HBs 抗原 (陽性のハザード 0.73、 $P=0.021$)、(3)年齢 (65 歳以上のハザード 0.81、 $P=0.031$) が独立要因であった。

観察期間中に肝癌治療の目的で入院をした回数は、初回 RFA 群で中央値 5 回 (平均 5.3 回)、初回肝切除群で中央値 5 回 (平均 5.9 回) であった。

2. 肝癌診断後の生存率

初回の肝癌治療後の全生存率は、5 年 69.5%、10 年 41.2%であった。50%生存期間は 8.3 年であった。

生存率に寄与する独立要因は、(1)HBs 抗原 (陽性のハザード 0.42、 $P=0.034$)、(2)ICG15 分値 (30%以上のハザード 1.96、 $P=0.0070$)、(3)AFP 値 (40 以上のハザード

1.71、 $P=0.020$)、(4)プロトロンビン時間 (80%以上のハザード 0.60、 $P=0.035$) であった。

(3)肝癌治療での医療経済

全症例で肝癌治療目的での入院回数は、1~24 回、中央値 5 回、平均 5.8 回出会った。肝癌治療での延べ入院日数は 9 日~736 日で、中央値 131 日であった。

肝癌治療のための入院コストは、前症例で 65 万円~1632 万円、中央値は 391 万円であった。

初回肝切除を施行した症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 7 回 (平均 7.6 回)、全入院日数中央値は 197 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 601 万円であった。初回 RFA を施行した症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 6 回 (平均 6.8 回)、全入院日数中央値は 152 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 420 万円であった。

B 型肝炎症例は初回肝切除を行う頻度が高いが、B 型肝炎症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 8.5 回 (平均 6.5 回)、全入院日数中央値は 183 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 627 万円であった。C 型肝炎症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 6 回 (平均 7.2 回)、全入院日数中央値は 171 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 491 万円であった。

D. 考察

わが国の肝癌は小型で発見され、「根治的な治療」で治療開始されるが、再発率が高く、反復して治療を繰り返さなくてはならないことが多い。反復治療の中で、肝癌

の多発化、肝機能低下などをきたし、肝動脈化学塞栓療法を経て、長期経過ののち死亡に至ることが多い。

本年度の研究は、こられ小型肝癌発見・反復治療のなかで、病態が進展していく実態を医療経済の観点から検討した。

小型少数で発見された肝癌の多くは、肝切除か RFA で治療開始されるが、全体としての 50%再発期間は 2.5 年、5 年累積再発率は 72.5%であった。50%生存期間は 8.3 年、5 年生存率 69.5%、10 年生存率 41.2%であった。この間に中央値で 5 回の入院、131 日の入院、391 万円の入院治療費を使用していた。

わが国では小型肝癌を「無治療で自然経過を観察」したデータはほとんどないが、肝癌研究会で集計した結果は、50%生存期間が 3 年前後と推定されている。この結果からは、5 年間の生命予後延長のために、約 4.5 ヶ月間の入院、391 万円の肝癌治療費を費やしたことになる。医療経済の研究をしているアメリカでは、悪性腫瘍の生存期間を 1 年延長するために 5 万ドルを費やすことは医療経済的に効率がよいと考えられており、わが国全体で 5 年延長のための 391 万円は良好な数値を示している。

しかし、治療効果の良好な患者と不良な患者、合併症の発生、B 型肝炎か C 型肝炎か、また高齢者の問題など、個々に層別化して考えるべき問題も残されている。また国民皆保険制度の中で社会全体が負担する必要のある入院・外来医療費負担に加え、入院による病休など本人・社会が負担する間接費用や交通費、家族の負担などの評価

も必要である。一般に肝癌患者の Quality of Life (QOL) は良好で、死亡の直前まで通常の生活ができることが多いが、実際には肉体的に加え、精神的な面も含んだ QOL の観点を含めた検討が必要になると思われる。

E. 結論

小型少数で発見された肝癌は肝切除か RFA で治療されることが多いが、再発率は高く、反復治療が必要である。全体としての 50%生存期間は 8.3 年で、この間に中央値で 5 回の入院、131 日の入院日数、391 万円の入院治療費を使用していた。

QOL を考慮すると、5 年間の生命予後延長に対する費用効果比は良好と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Stage progression small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. *Liver Internat* 2011; 31: 692-699.

2. 学会発表 なし

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

研究課題(3) C型慢性肝疾患における治療介入の時期と予後に及ぼす影響

A. 研究目的

わが国ではウイルス性肝炎や肝硬変症例に対する発癌リスクが周知されるようになり、肝疾患専門施設ではC型慢性肝疾患に対して積極的な抗ウイルス療法が行われている。C型肝炎排除 (Sustained virological response: SVR) が達成できると、将来の肝癌発癌リスクが低下することが判明しているが、ウイルスが消失せずトランスアミナーゼが正常化する状態 (Biochemical response: BR) となるだけでも発癌率が良好に低下することも知られている。

肝癌発癌リスクを低下させるという観点からは、軽度の線維化 (慢性肝炎) の時期に治療することが有効であるが、本来極めて発癌率の高い肝硬変になってからでも抗ウイルス療法を行えば、発癌を免れる実際の症例は少なくないと考えられる。

今回の研究は、そもそも発癌率の高くない慢性肝炎集団に抗ウイルス療法を行った場合と、超高発癌群の肝硬変に行った場合の「発癌抑制効率」を比較し、その医療経済的側面も解析することとした。

B. 研究方法

対象は1980年～2004年までの間に、当院で腹腔鏡・肝生検を施行し、慢性肝炎と診断した2166例と肝硬変と診断された885例とし、これらをretrospectiveに検討した。

慢性肝炎患者では1654例にインター

フェロン治療 (リバビリン併用を含む) を行い、512例は抗ウイルス薬を含まない肝庇護療法を行った。肝硬変症例では、228例にインターフェロン治療を行い、他の657例は肝庇護療法を行った。

肝癌発癌率は、インターフェロン投与群ではインターフェロン治療開始日、非使用群では肝生検日を観察開始日として計算した。発癌率の計算はKaplan-Meier法、発癌率の差はlog-rank test、発癌に寄与する要因の解析にはCox比例ハザードモデルを使用した。

肝癌治療の経済評価は、費用 (-効果) 分析とし、社会の立場で直接費用を計算した。

C. 研究結果

1. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の効果

インターフェロン治療施行症例のうち、効果判定が行えた1654例の臨床的効果は、SVRが606例 (37%)、BR (治療後ウイルス排除には至らないがALTが少なくとも6ヶ月間正常化) が266例 (16%)、向く (ウイルス陽性、ALT異常値持続) は782例であった。

SVR例、BR例、無効例、IFN非使用例での5年発癌率はそれぞれ、1.4%、2.0%、3.8%、4.6%、10年発癌率は1.9%、3.6%、9.6%、12.7%、15年発癌率は1.9%、7.5%、27.6%、23.9%で、各群間に有意差がみられた ($P < 0.0001$)。

肝癌発癌に寄与する要因をCox比例ハザードモデル (時間非依存性モデル) で検討

すると、(1)肝線維化 (F3 のハザード 9.90、 $P<0.001$)、(2)性別 (男性のハザード 3.44、 $P<0.001$)、(3) γ -GTP (50IU/L 以上のハザード 2.68、 $P=0.008$)、(4)年齢 (50 歳以上のハザード 2.56、 $P=0.001$)、(5)AFP (20mg/L 以上のハザード 2.32、 $P=0.003$)、(6)血小板数 (9.9 万/mm³未満のハザード 2.09、 $P=0.013$)、(6)インターフェロン治療 (SVR のハザード比 0.10、 $P<0.001$ 、BR のハザード比 0.12、 $P<0.001$) が独立要因であった。

2. C 型肝炎に対するインターフェロン治療の効果

肝硬変症例で SVR に至った症例は 51 例 (22%) のみで、慢性肝炎時期より難治であった。

インターフェロン治療症例・非治療症例別に肝癌発癌率を比較すると、5 年はそれぞれ 19.9%、33.0%、10 年は 42.1%、58.9%、15 年は 56.9%、74.2%であった。

肝癌発癌に寄与する独立要因は、(1)インターフェロン効果 (SVR+BR のハザード 0.35、 $P<0.001$)、(2)性別 (男性のハザード 1.74、 $P<0.001$)、(3)AFP 値 (20 以上のハザード 1.64、 $P<0.001$)、(4)年齢 (55 歳以上のハザード 1.64、 $P<0.001$)、(5)血小板数 (9.9 万/mm³未満のハザード 1.33、 $P=0.005$) であった。

3. 肝癌発癌抑制からみた医療経済

C 型肝炎に対する治療コストは、65kg 体重の人がペグインターフェロン+リバビリンを 1 年受けたとし、C 型肝炎硬変でもペグインターフェロン+リバビリン治療を 1 年受けたとして計算した。

慢性肝炎では無治療での発癌は 10 年で 12.7%であったが、ハザード比より算出したインターフェロン群での発癌率は 5.3%であった。このことより、発癌 1 人を減らすために使用する薬剤費は 3008 万円であった。一方、肝硬変では無治療での発癌は 10 年で 59%であったが、ハザード比より計算したインターフェロン群での発癌率は 49%であり、発癌 1 人を減らすために使用する薬剤費は 2279 万円であった。

D. 考察

C 型肝炎の治療の究極の目的は肝癌発癌予防にあるといってもよい。この観点から、C 型肝炎慢性疾患に対する治療介入の時期について治療効果と医療経済について検討した。

慢性肝炎時期にインターフェロン治療を行えば、SVR 率が高いことに加え、発癌ハザードを 0.10 にまで低下させることができる。しかし、慢性肝炎はそもそもが肝癌発癌リスクの低い病態であり、無治療でもそれほど発癌を見ない群である。これとは逆に、肝硬変時期になってインターフェロン治療を行うと、SVR 率が低いことに加え、発癌ハザードは 0.35 にしか下がらない。しかし肝硬変は本来肝癌発癌率が極めて高い病態であり、100 人にインターフェロン治療を行ったと仮定した場合には、発癌を免れる症例は 10.0 例と計算され、慢性肝炎での 7.4 人より、「効率よく」発癌抑制症例を得られる計算である。

これを医療経済から見ると、一人の発癌を抑えるのに必要な薬剤の社会的費用は、

慢性肝炎では 3008 万円であるのに対し、肝硬変では 2279 万円で済むことになる。もちろん個人の立場からは、SVR を早期に得て発癌の心配のない QOL の高い状態を得ることが最も重要であるが、社会の立場からは、肝硬変になった人も積極的に抗ウイルス療法を行って効率よく社会の発癌例を抑制するという観点が必要であることが判明した。

今後は、肝癌発癌後の症例に対する積極的抗ウイルス療法の価値や、高齢者、さらにはトランスアミナーゼ正常で安定している患者での発癌抑制効率なども考えていく必要があるだろう。

E. 結論

個人の立場では慢性肝炎の早期の状態でのウイルス排除が最も大切であるが、社会の立場では、肝硬変になってしまっても発癌抑制の観点からは抗ウイルス療法を積極的に行っていくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ikeda K, et al. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Am J Med* 2009; 122: 479-486

(2) Ikeda K, et al. Administration of interferon for 2 years or longer decreases recurrence rate of an early stage of hepatocellular carcinoma after radical ablation ----- A retrospective study of hepatitis C *Hepatol Res* 2010; 40: 1168-75

2. 学会発表 なし

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

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総合研究報告書

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

肝細胞癌の早期発見および患者予後を改善するための新しい サーベイランスシステムの構築

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、近年開発された画像診断装置や腫瘍マーカーが肝細胞癌の早期発見。予後改善に有用か否かについて検討した。平成 22 年度の検討では、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 3 cm 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 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が 20~30 mm 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という結果であった。翌平成 23 年度は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、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。さらに、平成 24 年度は高感度 AFP-L3, NX-PIVKAR の肝細胞癌の早期診断や治療法選択への有用性、プリモビスト MRI が Dysplastic nodule から早期肝細胞癌への進展診断に有用であるか否か、さらにソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型診断による治療法の選択が肝細胞癌患者の予後に影響を与えるかを検討した。その結果、高感度 AFP-L3 は従来の AFP-L3 に比べて AFP が低値でも測定可能であり AFP 産生の少ない肝細胞癌の拾い出しには有効であった。NX-PIVKAR は PIVKA-II では検出できない 81 例のうち 18 例を検出できた。反対に、PIVKA-II で検出できた 45 例のうち 6 例が NX-PIVKAR で検出できなかった。よって両者を測定することでより多くの肝細胞癌症例を検出できると考えられた。Dysplastic nodule と乏血性の高分化肝細胞癌を前向きに経過観察した結果、プリモビスト MRI では異型性結節が癌化しても鑑別が困難な症例が認められた。ラジオ波焼灼療法による治療においてソナゾイド造影腹部超音波検査による予測肉眼型で単純結節型は単純結節周囲増殖型+多結節癒合型よりも生存率が有意に延長していた。しかし、外科的切除における生存期間には両群間で有意な差は認められなかった。以上の結果から、肝細胞がんの早期発見のためのサーベイランスにはダイナミック CT よりもプリモビスト MRI が有用であること、腫瘍マーカーは PIVKA-II と NX-PIVKAR を併用し、従来法の AFP-L3 よりも高感度 AFP-L3 を用いたほうが検出能が亢進する。さらに、NX-PIVKAR や

ソナゾイド造影腹部超音波検査にて腫瘍肉眼型を予測し外科的切除かラジオ波焼灼療法を選択することで腫瘍径 30 mm 以下の刊相棒癌患者の予後が改善することが明らかとなった。

A. 研究目的

GLOBOCAN の 2011 年のデータでは全原発性肝癌の年間の患者発生数は約 75 万人以上ですべての癌種のうち 5 番目に多く、今後さらに多くの国々で発生数の増加が予想されている。このうち、男性では年間約 52 万人、女性では 22 万人が発症すると言われている。一方、死亡患者数は 2 番目に数えられ、年間 70 万人ほどが死亡している。このうち、肝細胞癌は原発性肝癌全体の 70%-85% を占めると言われており、予後不良の悪性腫瘍の一つとして知られている。肝細胞癌のうち約 85% は発展途上国において発生しており、約 80% の患者が B 型肝炎ウイルスもしくは C 型肝炎ウイルスの感染者から発生する。さらに、このうち三分の二はアジア諸国で発生しておりアジアにおける国民病といっても過言ではない。

本邦では近年やや減少傾向であるが、それでも毎年 32,000 人以上が肝細胞癌によって死亡しており、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 位であり、本邦は先進国における唯一の肝細胞癌多発国である。

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 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、ソラフェニブにより治療した患者の当科における生存期間の中央値は 10.3 ヶ月であり満足いく成績ではない。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。

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従来の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、平成 22-24 年度の検討において我々は近年開発された画像診断装置や腫瘍マーカーが肝細胞癌の早期発見。予後改善に有用か否かについて検討し、その結果から肝細胞癌の早期発見のための新しいサーベイランスシステムを考案した。

B. 研究方法

プリモビスト MRI とダイナミック CT による肝細胞癌検出能の比較

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

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。

プリモビスト MRI による肝発癌時の画像的变化に関する検討

腫瘍生検において病理診断した腫瘍径 20 mm 以下の結節でプリモビスト MRI の造影早期相において腫瘍濃染像がなく、臨床上経過観察が可能でありかつ、患者に対しインフォームドコンセントを行い承諾を得ることができた 37 例 52 結節。これらの結節に対し 2 ヶ月ごとに超音波検査、4-6 ヶ月ごとにプリモビスト MRI を行った。平均観察期間 367 日。症例の平均年齢は 68.6 歳、男性 25 例、女性 12 例。HBV (+)；0 例、HCV (+)；32 例、HBV (-)HCV (-)；5 例。平均腫瘍径 10.4 mm。高分化癌；19 例、High grade dysplastic nodule；13 例、low grade dysplastic nodule；20 例。観察項目は結節径の変化、プリモビスト MRI

の信号パターンの変化。

ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予測の検討

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切除組織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測的中率を評価した。次に、ラジオ波焼灼療法および外科的切除における予測腫瘍肉眼型別の無再発生存期間と累積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±11.0 歳、男性 96 例、女性 34 例。HBV (+)；28 例、HCV (+)；96 例。平均腫瘍径 26.1±8.6 cm、AFP；315.1±989.9 ng/ml、PIVKA-II；863.2±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。

評価

NX-PIVKAR が肝細胞癌の早期発見や腫瘍肉眼型の予測に有用化を検討した。

高感度 AFP-L3 の測定

2003年から2008年までに診断された初発肝細胞癌患者のうちラジオ波焼灼療法を行った179例の保存血清を用いて測定した。症例の平均年齢は70歳、男性103例、女性76例。HBV(+); 5例、HCV(+); 145例、HBV(-)HCV(-); 27例。平均腫瘍径20.2±6.2mm。

評価

高感度AFP-L3が従来のAFP-L3に比べて肝細胞癌の早期発見に有用か否かを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の多く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。また、プリモビストMRIによる肝発癌時の画像的变化に関する検討に関しては久留米大学の倫理委員会の承認を受け、患者に対し説明し承諾を得たのちに行った。

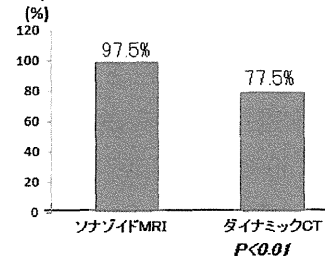
C. 研究成果

プリモビストMRIとダイナミックCTによる肝細胞癌検出能の比較

肝細胞癌の早期濃染はプリモビストMRIで42.5%に、ダイナミックCTでは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15mm以下の検討において、全てのSequenceにおける腫瘍検出能はプリモビスト

MRIが97.5%であり、ダイナミックCTでは、77.5%が検出されプリモビストMRIのほうが有意に優れていた(図.1)。

図.1ソナゾイドMRIとダイナミックCTの全sequenceでの腫瘍検出率の比較



肝細胞相における信号パターンは高分化肝細胞癌では86%が低信号、14%が高信号を呈した。また、高分化肝細胞癌との鑑別が問題となる

Dysplastic noduleでは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高分化肝細胞癌と

Dysplastic noduleとの鑑別は困難と思われる。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うち、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うち、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。

次に、同一症例を経過観察することで肝発癌前後におけるプリモビストMRIの画像の変化について検討し

た。高分化肝細胞癌 19 例、High grade dysplastic nodule;13 例, low grade dysplastic nodule;20 例の計 52 結節において経過中に再度腫瘍生検を 5 結節に対し行い 4 例の発癌を確認した。これらの結節に対して再生検を施行した理由は超音波検査による結節の低エコー化が 2 例、腫瘍径の増大が 3 例であり、このうち肝発癌が確認された 4 例ともプリモビスト MRI の信号パターンの変化は認められなかった。以上から、プリモビスト MRI はダイナミック CT に比べ腫瘍検出能に優れているが、高分化肝細胞癌と Dysplastic nodule の鑑別はプリモビスト MRI の信号パターンだけでは困難な場合が観られ最終的には腫瘍生検に頼らなくてはならない場合が存在することが示唆された。

ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予測の検討

外科的切除組織の腫瘍肉眼型のうち単結節型で腫瘍径 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。

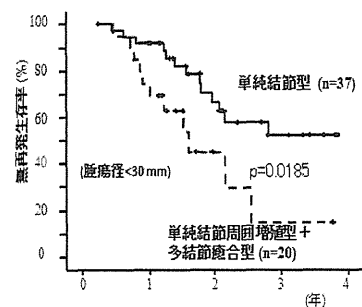
腫瘍肉眼型別の無再発生存期間の比較では、外科的切除では単結節型と単結節周囲増殖型+多結節癒合型で両群間に有意な差は観られなかった。ラジオ波焼灼療法でも腫瘍径 20

mm 以下では単結節型と単結節周囲増殖型+多結節癒合型で両群間に有意さは無かった。しかし、腫瘍径 20~30 mm では、有意に単結節型で無再発生存期間は延長していた。

ソナゾイド造影腹部超音波検査による予想腫瘍肉眼型と実際の腫瘍肉眼型の一致率は単結節型で 85.7%, 単結節周囲増殖型で 75%, 多結節癒合型で 85.7%, 全体で 82.5%と良好であった。

予測腫瘍肉眼型別の無再発生存期間の比較では、外科的切除では単結節型と単結節周囲増殖型+多結節癒合型で両群間に有意な差は観られなかった。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、予測腫瘍肉眼型が単結節型に比べ単結節周囲増殖型+多結節癒合型では無再発生存率が有意に低かった (図 2)。

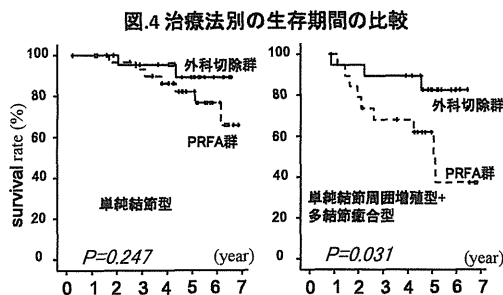
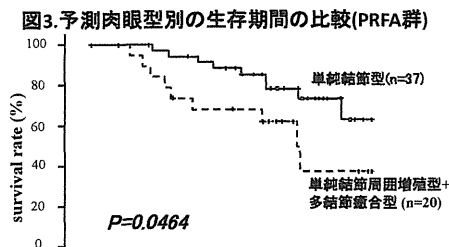
図2. 予測肉眼型別の PRFA 治療における無再発生存期間の比較



さらに、腫瘍径別の無再発生存期間の比較においてラジオ波焼灼療法では腫瘍径 20 mm 以下では単結節型と単結節周囲増殖型+多結節癒合型で有意差は無かった。しかし、腫瘍径 20~30 mm では、有意に単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。

累積生存期間に関する検討では、ラジオ波焼灼療法では、予測腫瘍肉眼型が単純結節型のほうが単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型よりも有意に予後良好であった（図3）。



一方、外科的切除では、両群間に差はみられなかった。治療法別累積生存率に関して単純結節型は外科的切除とラジオ波焼灼療法間に有意な差はみられなかったが、単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型においては外科的切除のほうがラジオ波焼灼療法よりも有意に良好であった（図4）。以上から、ソナゾイド超音波検査での予測腫瘍肉眼型による治療法選択が肝癌患者の予後の改善に寄与することが示唆された。

NX-PVKA-Rによる肝細胞癌の検出
肝細胞癌症例でカットオフ値を1.5とした場合、45%が陽性であった。従来法のPIVKA-2と対比してみるとPIVKA-2のカットオフ値を100とした場合、NX-PVKA-RとPIVKA-2ともに陽性が31%、NX-PVKA-Rのみが陽性が14%、PIVKA-2のみが陽性が5%、ともに陰性が50%であった。以上から、NX-PVKA-Rは従来からのPIVKA-2と比べて肝細胞癌の検出感度が有意に優れているとは言えないが両者を併用することで検出感度を上げることは可能と考えられた。

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)。

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

高感度 AFP-L3による肝細胞癌の検出

ラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌179例に対し従来法のAFP-L3と高感度AFP-L3を測定し検出感度を比較した。その結果、従来法では51%で測定不能であった。一方、高感度AFP-L3では、測定不能が19%へ減少した。陽性にあたる10%以上は25例と従来法に比べ増加した。次に、AFP値20 ng/ml以下の症例で検討してみると従来法では測定不能であった58例が測定可

能となった。さらに、従来法では10%以上は2例にとどまったのに対し高感度では11例が10%以上の陽性を示した。以上から、高感度 AFP-L3 は従来法では測定できない AFP 低置例でも測定可能症例が増え従来法に比べ有用と考えられた。さらに、高感度 AFP-L3 が10%以下の症例は以上の症例に比べて有意に予後が良好であり患者の予後予測にも役立つことが示唆された。

D. 考察

我々は平成 19-21 年度における検討で現在用いられている腫瘍マーカーや画像診断装置によるサーベイランスでは肝細胞癌の早期発見は限界に近づきつつあることを明らかにした。この結果を踏まえ、今回平成 22-24 年度における検討では近年新たに開発された腫瘍マーカーである NX-PVKA-R と高感度 AFP-L3 が従来の PIVKA-II や AFP-L3 に比べ肝細胞癌の検出能が優れているか。新しい造影剤であるプリモビストを用いた MRI 検査がダイナミック CT よりも優れているか。さらに、ソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型予測が肝細胞癌患者の予後にどのような影響を与えるかを検討した。その結果、NX-PVKA-R は有意差はないものの PIVKA-II と併用することで従来の PIVKA-II 単独よりは腫瘍検出能の向上が期待できること。高感度 AFP-L3 は従来の AFP-L3 に比べ AFP 値が低い症例や小型の肝細胞癌に対しても検出能の向上が見込めることが明らかとなった。さらに、NX-PVKA-R 高値例は単結節周囲増殖型や多結節癒合型など肝内転移や脈管浸潤をきたしやすい腫瘍型に多

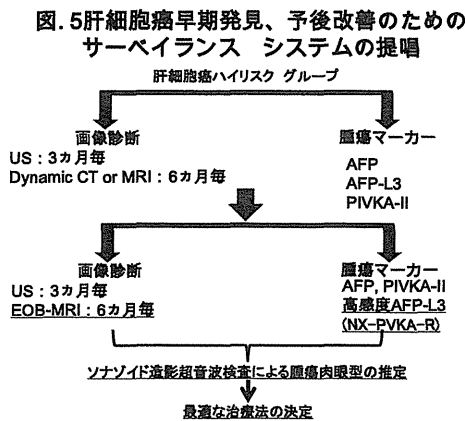
いことも明らかとなった。

プリモビスト MRI に関しては、以前の検討で通常の腹部超音波検査よりも結節の検出には優れていることを報告したが、今回の検討ではダイナミック CT よりも腫瘍の検出能は良好であった。MRI 検査は CT 検査と違って放射能被曝の危険がなく頻回な検査が可能のため今後サーベイランスにおいてもダイナミック CT に比べてプリモビスト MRI の重要性は増すものと考えられる。

我々はソナゾイド超音波検査は以前の検討で通常の超音波検査と併用することで腫瘍の検出感度を向上させるが、単独では高分化肝細胞癌、特に乏血性の腫瘍に対する検出感度は通常の超音波検査の方が優れていたことを明らかにした。ソナゾイド超音波検査は通常の超音波検査に比べて一症例にかかる時間が長くサーベイランスのルーチン検査に組み込むことは難しいと思われる。今回の検討においてソナゾイド超音波検査は腫瘍の検出能を向上させるよりも腫瘍の肝内転移や脈管内浸潤に関係する腫瘍肉眼型の予測に優れ、この予想をもとに腫瘍径 20 mm 超えるような場合に単結節周囲増殖型や多結節癒合型は肝内転移や脈管浸潤を防ぐためにラジオ波焼灼療法よりも外科的切除を行った方が予後が良好となることが明らかとなった。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。ソナゾイド超音波検査はこの点において重要な役割を果たす可能性があると考えられる。

E. 結論

NX-PVKA-R や高感度 AFP-L3 を従来の腫瘍マーカーに加え、ダイナミック CT に変わってプリモビスト MRI をサーベイランスに用いかつソナゾイド超音波検査で腫瘍肉眼型を予測し適切に外科的切除とラジオ波焼灼療法の選択が行われることにより従来よりも早期に肝細胞癌症例を検出し適切な治療法により予後改善が可能と考えられた (図. 5)。



F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* 2010; 26: 249-256.
2. 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* 2010; 40: 911-922.

3. 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* 2010; 40(10): 989-996.
4. 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* 2010; 32(4): 543-550.
5. 鳥村拓司、佐田通夫. 肝・胆道系症候群 (第2版) - その他の肝・胆道系疾患を含めて - II. 肝臓編(下) VIII 肝細胞癌 肝細胞癌の類似病変(肝細胞の結節性病変)肝細胞腺腫. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012; 154-158.
6. 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.
7. 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).
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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano H, Sata M. 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 Sci* 2012; 103: 542-548.
 12. Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Iwamoto H, Sakata M, Hanada S, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Ueno T, Sata M. Hepatitis C virus core protein upregulates the expression of vascular endothelial growth factor via the nuclear factor- κ B/hypoxia-inducible factor-1 α axis under hypoxic conditions. *Hepatol Res* 2012; 42: 591-600.
 13. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Hisamochi A, Torimura T, Sata M; Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012; 47: 569-576.
 14. Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Kurogi J, Kuromatsu R, Iwamoto H, Aino H, Nakano M, Kawaguchi A, Kakuma T, Sata M. Serum vascular endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* 2012; 47: 686-695.
 15. Inoue K, Torimura T, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Abe M, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H, Sata M. Vandetanib, an inhibitor of VEGF receptor-2 and EGF receptor, suppresses tumor development and improves prognosis of liver cancer in mice. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3924-3933.
 16. 佐田通夫 (司会)、波多野悦朗、金井文彦、鳥村拓司. 進行肝細胞癌の治療 - 現状と今後の展望 -. *The Liver Cancer Journal* 2012; 4: 171-182.
 17. 鳥村拓司. 肝細胞癌に対する血管新

生抑制療法の試み. 久留米医学会雑誌 2012; 75: 199-206.

18. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012; 84: 108-114.

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-E0B-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 を用いたメトロノミ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、福嶋博文、矢野洋一、田尻能祥、黒松亮子、佐田通夫. 門脈腫瘍栓を伴わない多発肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術と肝動注化学療法の前向き比較試験 - 多施設共同試験 -. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010年5月27日. 肝臓 2010; 51: 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