

201240006A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と
臨床的有用性の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 正俊

平成25(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と
臨床的有用性の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 正俊

平成25(2013)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

1

研究代表者 工藤正俊
近畿大学医学部消化器内科 教授
矢田 典久
近畿大学医学部消化器内科 講師

II. 分担研究報告

1. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立
(リアルタイムエラストグラフィに線維化診断ソフトの開発)

椎名 毅
京都大学大学院医学研究科・人間健康科学系専攻 教授

2. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

藤本 研治
国立南和歌山医療センター臨床研究部肝臓病診断治療研究室長兼内科医長

3. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発と臨床的有用性の確立

大崎 往夫
大阪赤十字病院 消化器内科 部長

4. RTEによる肝線維化診断および造影超音波との比較検討に関する研究

住野 泰清
東邦大学消化器内科 教授

5. 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化に関する研究

野尻 俊輔
名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科・肝臓病学 講師

6. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発と臨床的有用性の確立

玉井 秀幸
和歌山県立医科大学第二内科・消化器内科 講師

7. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発と臨床的有用性の確立

孝田 雅彦
鳥取大学医学部機能病態内科学 准教授

8. ソラフェニブを中止した肝細胞癌症例の服用期間に寄与する因子に関する研究

佐藤 秀一
島根大学医学部附属病院光学医療診療部・准教授

9. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立に関する研究

三好 久昭
香川大学医学部消化器・神経内科 助教

10. 非アルコール性脂肪性肝疾患でのReal-time tissue elastographyを用いた肝線維化および門脈圧亢進症の評価

日浅 陽一
愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 准教授

11. 肝生検検体の線維化の病理診断
 (研究成果の刊行に関する一覧表参照)
 坂元 亨宇
 慶應義塾大学医学部病理学教室・腫瘍病理学 教授
12. 肝生検検体の線維化の病理診断
 (研究成果の刊行に関する一覧表参照)
 鹿毛 政義
 久留米大学病院・病理部 教授
13. 肝生検検体の線維化の病理診断
 (研究成果の刊行に関する一覧表参照)
 中島 収
 久留米大学病院臨床検査部 教授
14. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発と臨床的有用性の確立における生物統計学的手法の確立に関する研究
 吉村 健一
 京都大学医学部附属病院・生物統計学 特定助教
15. 肝線維化程度の評価；Gd-EOB-DTPA造影MRI併用T1 Mapping法と超音波エラストグラフィの比較
 村上 卓道
 近畿大学医学部 放射線診断学部門・放射線診断学 教授
16. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発と臨床的有用性の確立
 (研究成果の刊行に関する一覧表参照)
 高口 浩一
 香川県立中央病院・肝臓内科 主任部長
17. HBe抗原陰性無症候性B型肝炎ウイルスキャリアにおけるReal-time tissue elastographyを用いた肝線維化進展に関する検討
 大川 和良
 大阪府立成人病センター肝胆膵内科 副部長

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 57

I. 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）
「慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立」
平成24年度 総括報告書

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

主任研究者：工藤正俊 近畿大学医学部消化器内科 教授
分担研究者：矢田典久 近畿大学医学部消化器内科 講師

研究要旨：

慢性肝疾患における肝線維化は、予後や治療方針決定上非常に重要であるが、肝生検は侵襲的でありこれに代わる非侵襲的線維化診断法の開発が望まれる。そこで、我々は組織の歪み情報を画像化する超音波技術Real-time Tissue Elastography（以下RTE）を新たに開発すると共に、全体研究として慢性肝疾患における肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指して、多施設共同横断研究として肝生検とRTE結果との比較を行った。

この研究に先立ち、共同研究を開始させた。平成22年08月23日に近畿大学医学部倫理委員会の承認を得たため、平成22年08月30日近畿大学にて第1例目の登録を行い試験が開始し、平成24年12月31日現在、登録数は536例に到達した。慢性肝疾患における肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指して、多施設共同横断研究として肝生検とRTE結果との比較を行った。

解析の結果 RTEを用いる事で、肝線維化を非侵襲的に診断できた。更に、RTEは、FibroScanとは異なり炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けずに肝線維化ステージを診断できた。

今後、他のモダリティとの比較、RTEを用いて肝発癌や門脈圧亢進症の発現予測ができるかどうかなどについても研究を進める。

A. 研究目的

(1) 慢性ウイルス性肝疾患において、肝線維化が強くなるほど発癌・胃食道静脈瘤などの門脈圧亢進症状・肝不全のリスクなどが上昇する。肝線維化の評価は、肝生検で行うことが多いがサンプリング・エラーの問題は無視できない。また出血のリスクもあり患者にとっては負担も大きく繰り返し行うことには不向きであり、治療経過の評価に利用できない。これらの理由から肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断法を確立することが望ましい。

本研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術Real-time Tissue Elastography（以下RTE）を新たに開発（研究分担者 椎名 毅（京都大学）が担当）すると共に、全体研究として慢性ウイルス性肝疾患における肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指して、多施設共同横断研究として肝生検とRTE結果との比較を行った。更に、次年度には、肝発癌や門脈圧亢進症の発現予測についても多施設での前向き試験も行う予定である。

(2) 直接的効果；

本研究により、RTEによる正確な定量的肝線維化測定方法が確立されれば、ウイルス性肝疾患患者にとって負担の軽減となる。また繰り返し検査を行えることが大きなメリットとなる。これまでは肝生検を行うことが多かった肝線維化診断において、安全かつ正確な方法を世界に発信できることとなる。更にこの結果は日本のみならず、世界の診療にも大きな影響を及ぼすものと予想される。肝生検に代わりRTEが肝線維化診断のゴールドスタンダードになる可能性がある。

(3) 間接的効果；

RTEを行うことで、肝発癌や門脈圧亢進症のリスクの高い患者を絞り込むことができる。絞り込みを行うことで無駄な医療費を削減できると同時に、肝発癌の早期発見・早期治療につながり慢性肝疾患患者のQOLの向上や余命延長が得られることになる。インターフェロン施行前にもインターフェロンの治療対象の絞り込み並びに治療効果予測の指標になると考えられる。

B. 研究方法

全体研究として、慢性ウイルス性肝疾患における肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指して、多施設共同横断研究として肝生検とRTE結果との比較を行う。

B型あるいはC型慢性肝炎および肝硬変患者において、RTEと肝組織診断とを比較し、RTEで肝線維化を推定可能かどうか、RTE画像をどのように評価すれば肝線維化を反映した分類が出来るのかなどを検討するため、多施設共同横断研究を計画した。

目標被検者数は500名とし、登録期間は倫理委員会承認後から3年間とした。

研究方法は、肝生検や肝切除術を受けるB型あるいはC型慢性肝炎および肝硬変患者を対象とし、肝生検前後あるいは肝切除術前2週間以内（4週間以内を許容する）に血液検査、RTE、FibroScan®を行う。肝組織は、研究分担者である坂元 亨宇（慶応大学）、鹿毛 政義（久留米大学）、中島 収（久留米大学）の3名によりブラインド・リーディングを行う。RTE画像は、データ解析担当者により、動画をブラインド・リーディングし、ヒストグラム化、グレースケール化、二値化し特徴量解析する。これらの結果を用いてRTE画像の評価方法の検討および肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指す。

（倫理面への配慮）

(1) 患者の保護について

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に従って本試験を実施している。

(2) インフォームド・コンセント

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書（付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明している。

- ① 臨床研究は通常診療以外に研究を伴うこと
- ② 臨床研究の目的
- ③ 臨床研究の方法
- ④ 被験者の臨床研究への参加予定期間
- ⑤ 臨床研究に参加する予定の被験者数
- ⑥ 予期される臨床上の利益および危険性または不便
- ⑦ 臨床研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること。また、これによって被験者が

不利な扱いを受けないこと

⑧臨床研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること

⑨臨床研究への参加を中止させる場合の条件または理由

⑩被験者の秘密が保全されることを条件に当院治験審査委員会が原医療記録を閲覧できること

⑪臨床研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること

⑫臨床研究に参加した場合の費用

⑬臨床研究責任医師の氏名・職名・連絡先

⑭被験者が守るべき事項

⑮当該臨床研究に関する照会連絡先

⑯副作用発現時中止時の対処および補償・賠償に関する事項

(3) 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

(4) 個人情報の保護と患者識別

個々の患者のプライバシーを保護するため、登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行う。すべての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

(5) プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

(6) 利益相反

本試験は、厚生労働省科学研究費補助金により遂行される。いかなる企業とも営利関係はないことを確認した。

C. 研究結果

本試験のプロトコルは十分に討議され、研究分担者および班長協力者の施設での倫理委員会あるいはIRB審査を通過した施設から試験を開始した。

平成22年08月23日に近畿大学医学部倫理委員会の承認を得たため、平成22年08月30日近畿大学にて第1例目の登録を行い試験が開始した。参加施設は研究分担者および班長協力者施設計21施設であり、多くの施設で平成23年2月中にIRBあるいは倫理委員会を通過している。平成24年12月31日現在、登録数は536例に到達した。

RTEは、ROI内部の組織の相対的な歪みの程度を、歪みの大きい部位は赤、歪みの小さい部位は青、中間色は緑で256階調にリアルタイムに表示することができる超音波技術である。

線維化ステージとRTE画像特徴量との間に一定の関係が存在することが判明した。つまり、びまん性肝疾患において、線維化の進行による結節の分布を反映して組織弾性像のテクスチャが変化した (Figure 1)。線維化の進行に伴って組織弾性像が変化するポイントは、以下の3点である。

- ①色のばらつきが大きくなる
- ②相対的に低ひずみ領域が増加する
- ③まだらな画像パターンになる

Figure 1

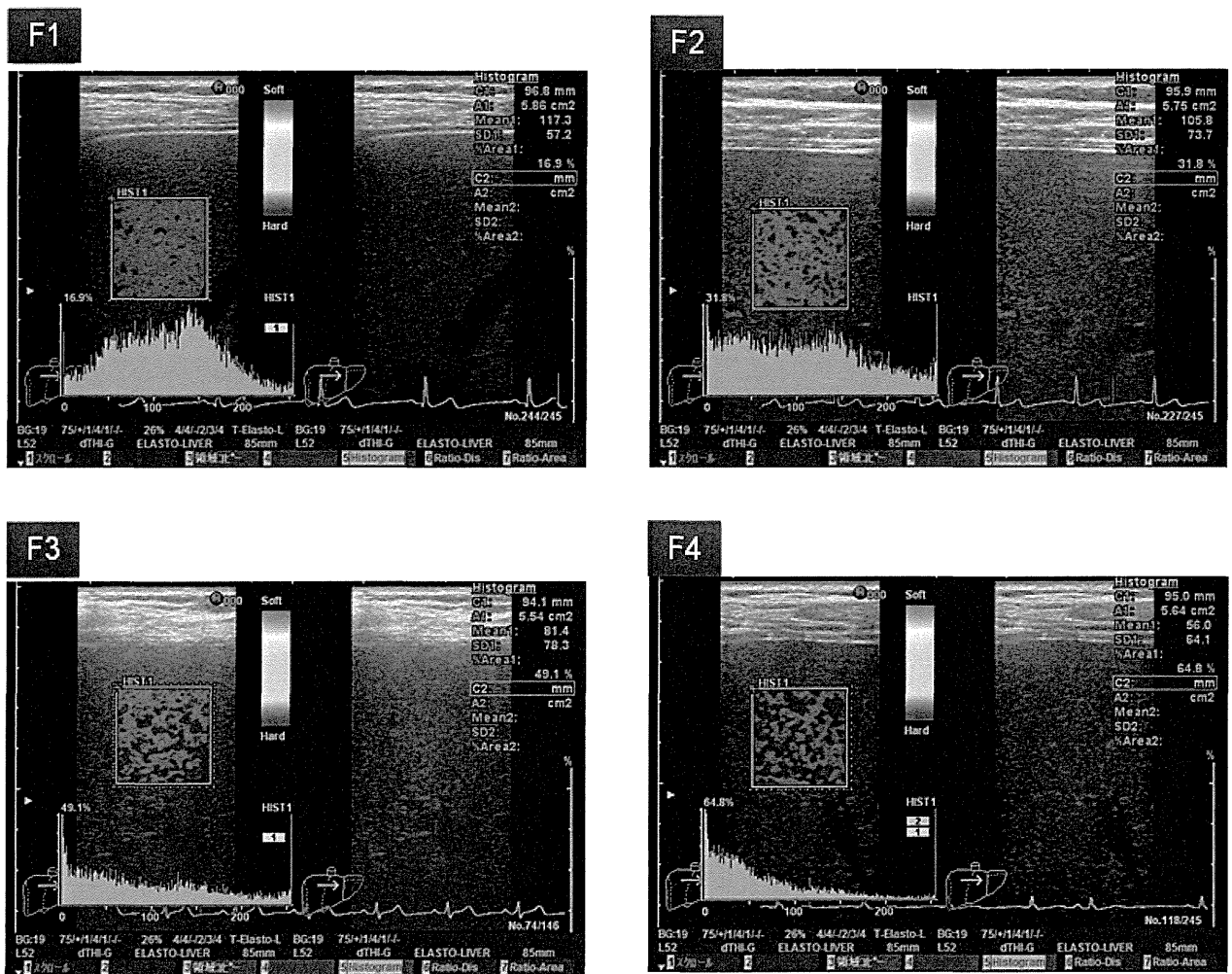
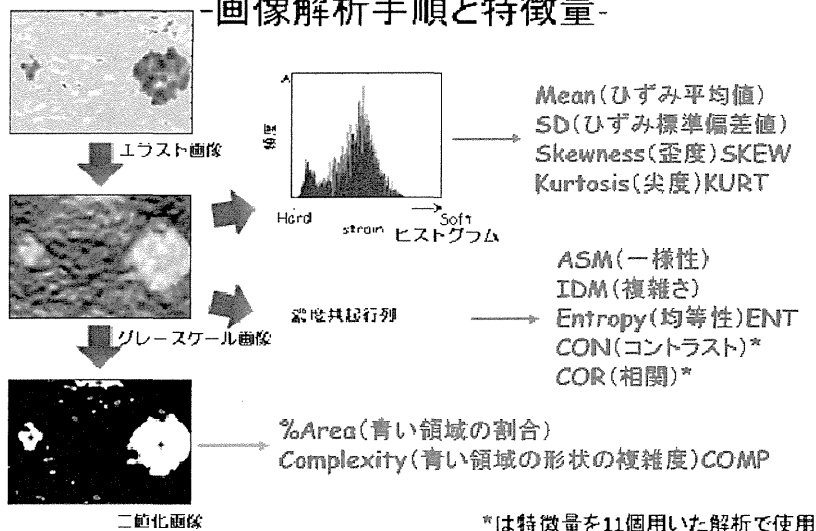


Figure 2

画像解析方法の検討

-画像解析手順と特徴量-



客観的な RTE の評価方法を検討するに当たり画像パターン認識法を用いて検討を行った。RTE 画像を、ヒストグラム化、グレースケール化、二値化し画像のパターンを表す数値である特徴量を算出した。解析には、歪みの平均値 MEAN、歪みの標準偏差 SD、低歪み領域（青い領域）の割合 AREA、低歪み領域（青い領域）の形状の複雑度 COMP、一様性 ASM、均等性 ENT、複雑さ IDM、歪度 SKEW、尖度 KURT、コントラスト CON、相関 COR の 11 の特徴量を用いた（Figure 2）。この際、より客観的な評価ができるように静止画ではなく動画を用いてブラインド・リーディングし特徴量の算出を行い解析した。その結果、特徴量と線維化ステージとの間には、有意な相関関係を認めた（Figure 3）。

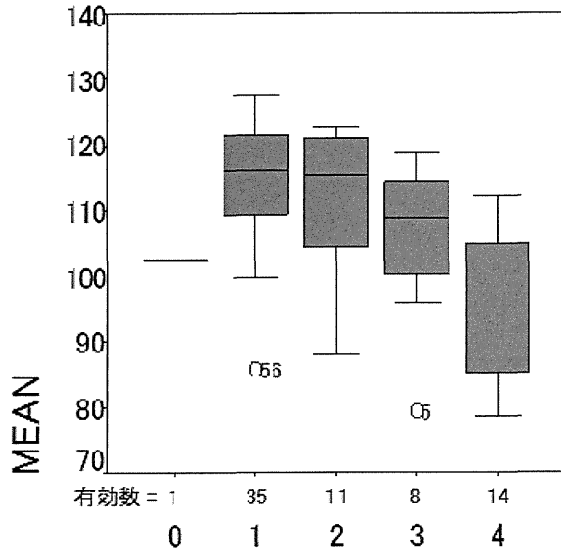
特徴量を用いて肝線維化ステージを評価することができる算出式を導き出すため、特徴量を独立変数、肝線維化ステージを従属変数として重回帰分析を行い、肝線維化予測式を算出した。LFI (LF Index) ver. 1 は、MEAN, SD, AREA, COMP, ASM, ENT, IDM, SKEW, KURT など 9 つの特徴量を用いたものであるが、線維化診断能の AUC は F1 以上 0.846、F2 以上 0.833、F3 以上 0.887、F4 0.863 (non-validation date) と非常に高値であった。教師データの変更、独立変数の絞り込みなどを行い LFI ver. 2-5 の検討を行ったところステップワイズ法で特徴量を MEAN, SD, COMP, ASM, ENT, IDM, CON に絞り

込んで作成した LFI ver. 5 では線維化診断能の AUC は F1 以上 0.936、F2 以上 0.868、F3 以上 0.901、F4 0.872 (non-validation date) と非常に高値であり、LFI ver. 3 と ver. 5 が有用であると考えた (Table 1)。

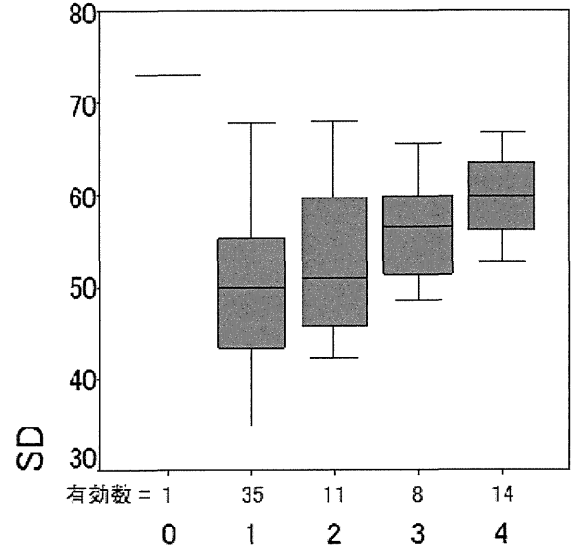
更に高い診断能を得るために、血小板、PT、ヒアルロン酸、4 型コラーゲン、4 型コラーゲン 7S、P3P、AST/ALT、APRI、FibroIndex、FIB-4 といった肝線維化の血清マーカーと LFI ver. 3 あるいは LFI ver. 5 を独立変数として用い重回帰分析を行い、それぞれ LFI3-SM、LFI5-SM とした。この計算式を用いて validation study を行った。その結果、肝線維化ステージとの相関係数は、LFI ver. 3、LFI ver. 5、LFI3-SM、LFI5-SM 各線維化ステージ間での有意差は、それぞれ $r=0.479$ 、 0.481 、 0.641 、 0.639 と非常に高値であった。また、各ステージ間で有意差を認めた (Figure 4)。AUROC を用いて各計算式の肝線維化診断能を比較すると、F2 以上、F3 以上、F4 の診断能は、いずれも高値であったが、血清マーカーを組み合わせたで非常に高値であった (Figure 5、Table 2)。

この結果、validation study を行ったところ血清マーカーを含む計算式では、各線維化ステージ共に更に高率に診断することができることが分かった。

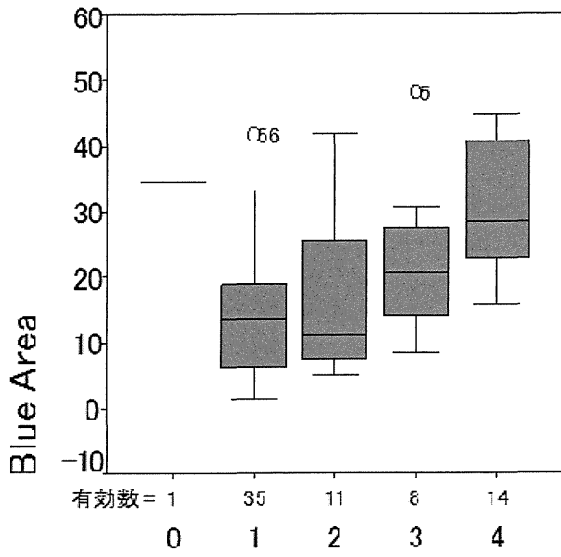
Figure 3



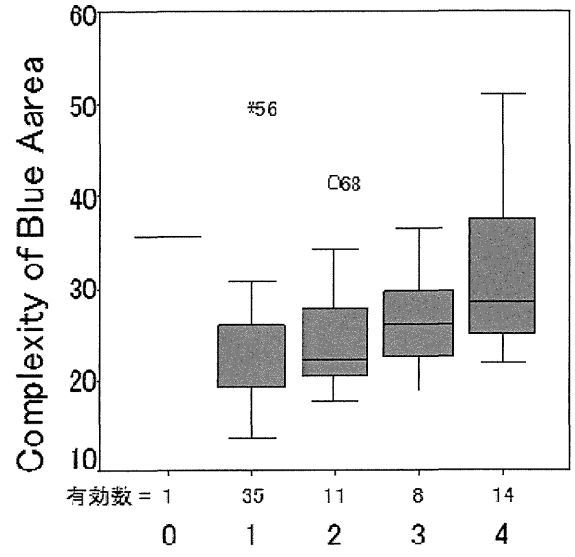
F Stage



F Stage



F Stage



F Stage

Table 1

重回帰式と変数の選定

重回帰計算式	独立変数			AUC			
	種類	数	選定方法	F1	≥F2	≥F3	F4
LFI (LFI Index) ver.1	MEAN, SD, AREA, COMP, ASM, ENT, IDM, SKEW, KURT	9	強制投入法	0.846	0.833	0.887	0.863
LFI ver.2	MEAN, SD, AREA, COMP, ASM, ENT, IDM, SKEW, KURT	9	強制投入法	0.934	0.863	0.901	0.872
LFI ver.3	SD, AREA, COMP, ASM, ENT, SKEW	9 ⇒ 6	ステップワイズ法	0.905	0.866	0.910	0.872
LFI ver.4	SD, AREA, COMP, ENT, SKEW	9 ⇒ 5	ステップワイズ法	0.906	0.865	0.909	0.874
LFI ver.5	MEAN, SD, COMP, ASM, ENT, IDM, CON	11 ⇒ 7	ステップワイズ法	0.936	0.868	0.901	0.872

LFI ver.3, ver.4は、LFI ver.2を基にステップワイズ法にて、変数の選定を行った。

Figure 4

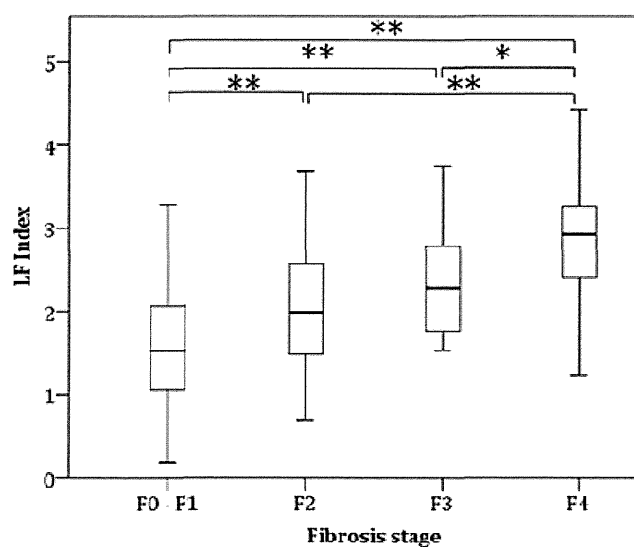


Figure 5

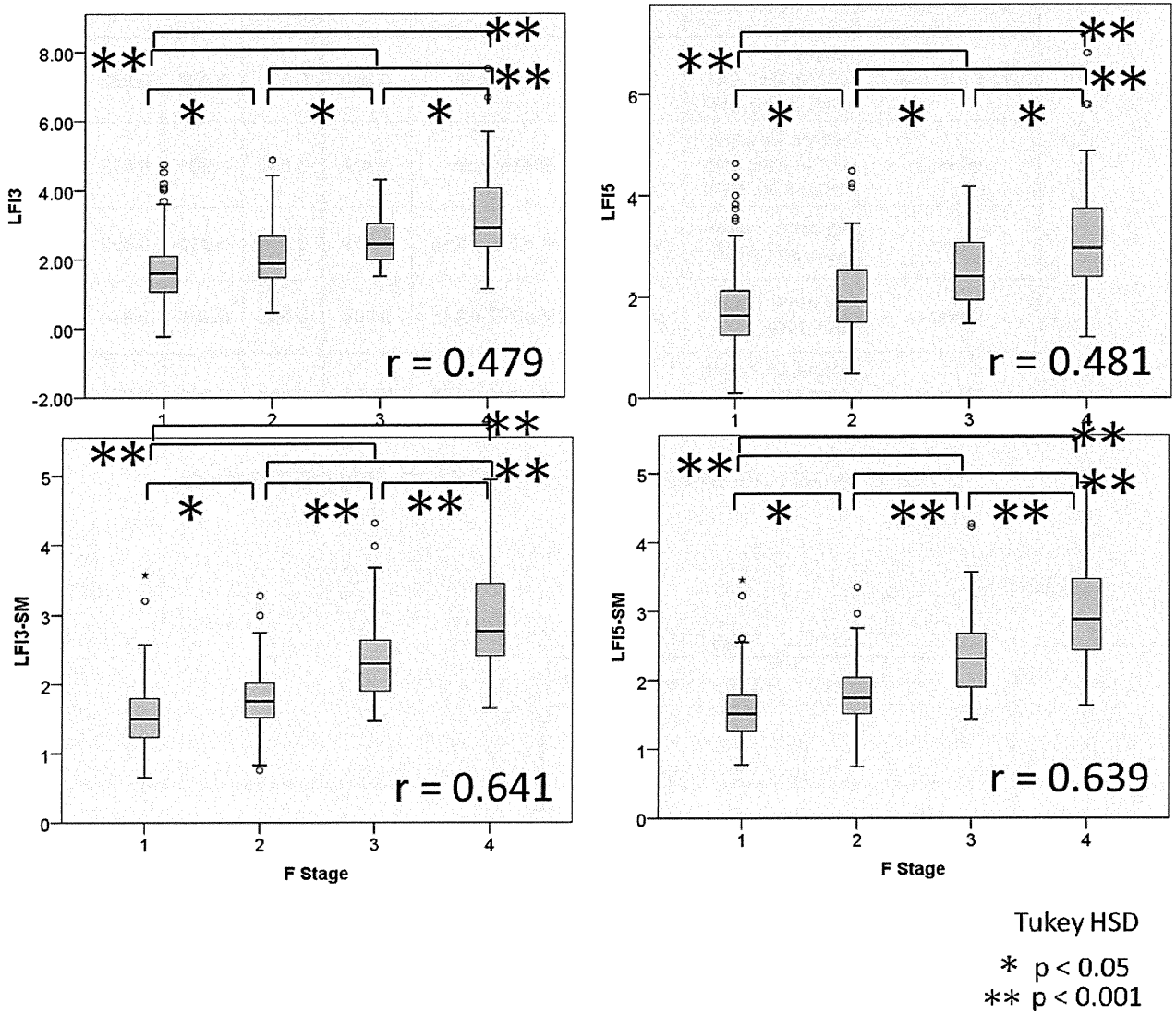


Figure 6

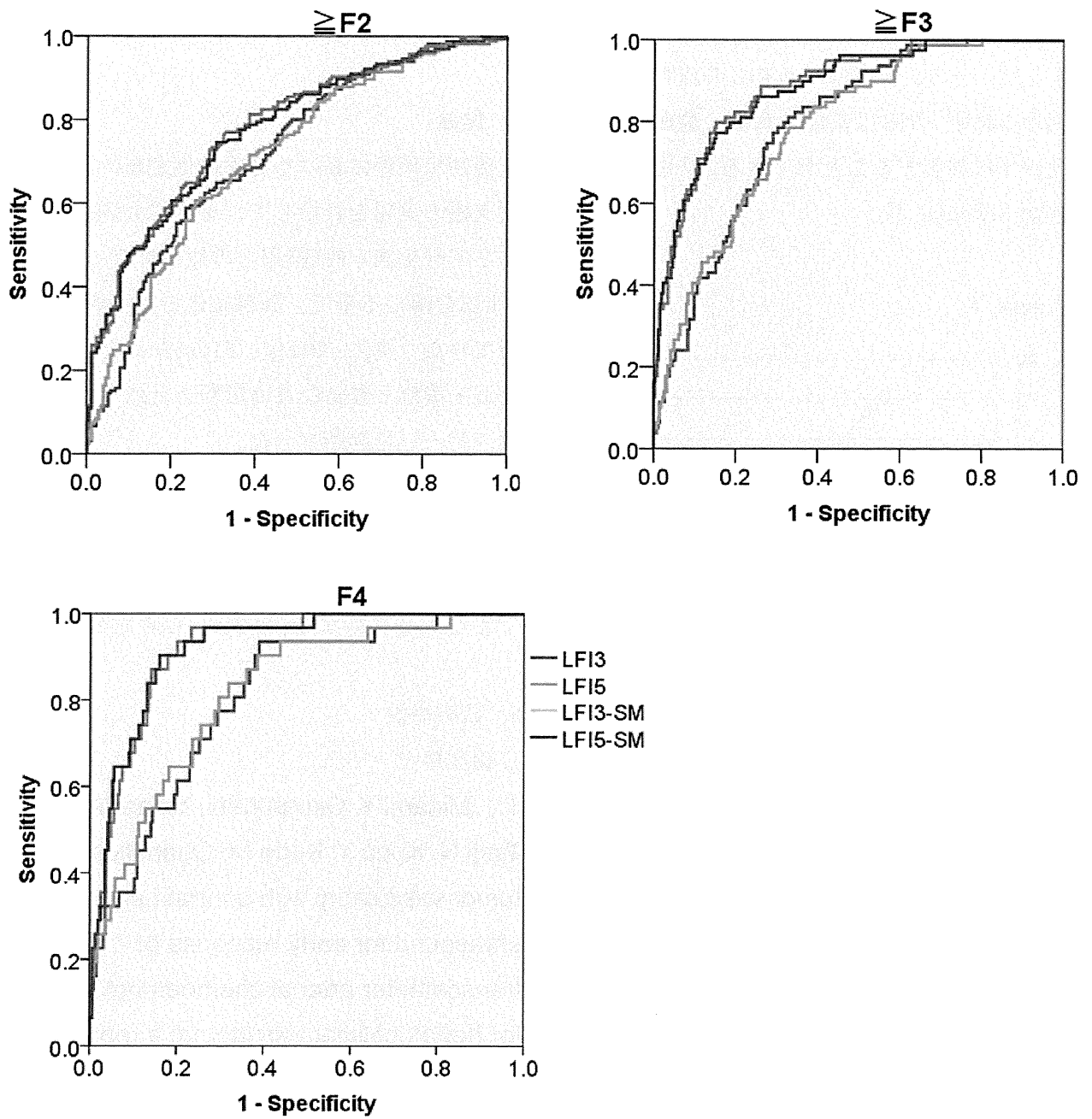
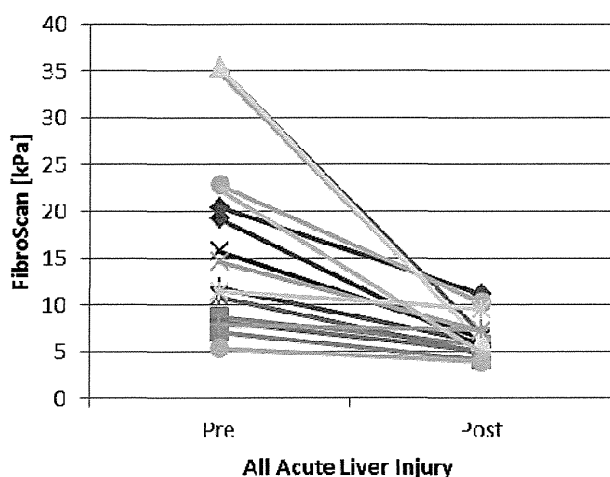


Table 2

	AUC		
	$\geq F2$	$\geq F3$	F4
LFI ver.3	0.720	0.793	0.809
LFI ver.5	0.714	0.787	0.820
LFI ver.3-SM	0.781	0.889	0.918
LFI ver.5-SM	0.774	0.883	0.920

一方、炎症・黄疸・鬱血の高い症例を治療前後で比較したところ、すべての症例で FibroScan による肝硬度は治療により速やかに低下した。一方、同症例での RTE の経時的変化は認められず、RTE は炎症・黄疸・鬱血の影響を受けずに評価することができることを確認できた (Figure 7)。

Figure 7



D. 考察

力学的モデル解析により、RTE 画像で得られる変化 (低歪み領域が増え斑な画像になる) は、肝線維化の進行に伴う肝組織の変化そのものを捉えた現象であることを確認した (分担研究者：椎名 毅氏が担当)。

RTE を用いる事で、炎症・黄疸・鬱血の影響を受けずに非侵襲的に肝線維化を測定することが可能であった。

更に血清マーカーとあわせて測定する事で更に高い診断能を得ることが可能であり、肝生検は省略しうると考えられる。

本年度の全体研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術である RTE を用いて、慢性肝疾患における肝線維化の定量的評価と、正確

な非侵襲的線維化診断法の実現を目指すため多施設共同横断研究を行い、肝生検組織と RTE 画像との比較検討を行った。

E. 結論

慢性肝疾患における肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指して、多施設共同横断研究として肝生検と RTE 結果との比較を行った。

RTE を用いる事で、肝線維化を非侵襲的に診断できた。更に、RTE は、FibroScan とは異なり炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けずに肝線維化ステージを診断できた。

今後、他のモダリティ (FibroScan、VTTQ、ShearWave Elastography など) との比較、RTE を用いて肝発癌や門脈圧亢進症の発現予測ができるかどうかなどについても研究を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami Y, Okumura N, Yamamoto N, Tsuji N, Kono Y, Kudo M: Quantification of tumor vascularity with contrast-enhanced ultrasound for early response of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a report of three cases. J Med Ultrason 28: 15-19, 2012.

2. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, Abecassis M, Balabaud C, Barritt GJ, Belghiti J, Bhoori S, Bossuyt P, Breitenstein S, Broelsch C, Bruix J, Burra P, Burroughs A, Busuttil R, Charlton M, Cherqui D, Colombo ML, d'Albuquerque C, D'Alessandro A, de

Santibanez EJ, Dufour F, Durand F, Dutkowski P, Duvoux C, El-Serag H, Fan ST, Finn RS, Fisher R, Forner A, Freeman R, Fung J, Geier A, Germani G, Gores G, Gouw AS, Grant D, Greig P, Gurusamy K, Hanto D, Heaton N, Heim M, Hemming A, Hippen B, Hisham A, Hubscher S, Ichida T, Kahn D, Kew M, Kita Y, Kiuchi T, Klintmalm GB, Kneteman N, Kojiro M, Kudo M, Langer B, Lee JM, Lee SG, Lencioni R, Lerut J, Lesurtel M, Livraghi T, Llovet J, Lo CM, Lodge P, MacCaughan G, Madoff D, Majno P, Marcellin P, Marrero J, Mazzaferro V, Mergental H, Merle P, Miksad R, Mornex F, Mullhaupt B, Olthoff K, Paradis V, Perrier A, Pestalozzi B, Pomfret E, Poon R, Porte R, Greig P, Prasad KR, Raptis D, Roskams T, Rossi M, Samuel D, Schlitt H, Schwartz M, Sexton Dobby AM, Shaked A, Sherman M, Siegler M, Suh KS, Todo S, Toso C, Trevisani F, Trotter JJ, Veldecasas GJ, Vauthey N, Vilgrain V, Villamil F, Vonlanthen R, Wald C, Weber A, Wiesner R, Wright L, Yao F, Zheng SS, Zucman-Rossi J: Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 13: e11-22, 2012.

3. Minami Y, Kitai S, Kudo M: Treatment response assessment of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Usefulness of virtual CT sonography with magnetic navigation. *Eur J Radiol* 81:

e277-280, 2012.

4. Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M: Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 56: 886-892, 2012.

5. Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, Kokudo N, Izumi N, Matsui O: Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: Case study and discussion-voting system. *Clin Drug Invest* 32;suppl.2:37-51, 2012.

6. Saito J, Kim SR, Kuod M, Imoto S, Ando K, Nakajima T, Fukuda K, Otono Y, Kim SK, Komaki T, Yano H, Nakashima O, Sugimoto K, Matsuoka T: Well-differentiated hepatocellular carcinoma detected as hypovascularity by only CT during hepatic arteriography. *Intern Med* 51:885-890, 2012.

7. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, Geschwind JF, Guevara LL, Papandreou C, Sanyal AJ, Takayama T, Yoon SK, Nakajima K, Cihon F, Heldner S, Marrero JA: First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic

- DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 66:675-683, 2012.
8. Okada M, Ishii K, Numata K, Hyodo T, Kumano S, Kitano M, Kudo M, Murakami T: Can the biliary enhancement of Gd-EOB-DTPA predict the degree of liver function? *Hepatob Pancreatic Dis Int* 11:307-313, 2012.
9. Hagiwara S, Kudo M, Nagai T, Inoue T, Ueshima K, Nishida N, Watanabe T, Sakurai T: Activation of JNK and high expression level of CD133 predict a poor response to Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Brit J Cancer* 106:1997-2003, 2012.
10. Shiina T, Maki T, Yamakawa M, Mitake T, Kudo M, Fujimoto K: Mechanical model analysis for quantitative evaluation of liver fibrosis based on ultrasound tissue elasticity imaging. *Jpn J Appl Phys* 51:07GF11-1-8, 2012.
11. Takahashi K, Kashida H, Kudo M: Hepatic nodules associated with an inferior mesenteric arteriovenous malformation. *Internal Med* 51:2753-2755, 2012.
12. Kudo M: Why does every hepatocellular carcinoma clinical trial using molecular targeted agents fail? *Liver Cancer* 1(2):59-60, 2012.
13. Kudo M: Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with emphasis on hepatic arterial infusion chemotherapy and molecular targeted therapy. *Liver Cancer* 1(2):62-70, 2012.
14. Hagiwara S, Sakurai T, Nishina S, Tanaka K, Ikeda M, Ueshima K, Minami Y, Inoue T, Yada N, Kitai S, Takita M, Nagai T, Hayaishi S, Arizumi T, Park AM, Munakata H, Nishida N, Kudo M: Characteristic pattern of reactivation of hepatitis B virus during chemotherapy for solid cancers. *Digest Dis* 30:541-546, 2012.
15. Nishida N, Arizumi T, Hayaishi S, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Ikai I, Kudo M: Gender differences in the livers of patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C infection. *Digest Dis* 30:547-553, 2012.
16. Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazaki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsushashi H, Izumi N, Kudo M, for RETRY study group: Retreatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients who failed previous peginterferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *Digest Dis* 30:554-560, 2012.

17. Hagiwara S, Sakurai T, Takita M, Ueshima K, Minami Y, Inoue T, Yada N, Kitai S, Nagai T, Hayaishi S, Arizumi T, Nishida N, Kudo M: Risk of HCC development in cases of hepatitis C treated by long-term, low-dose PEG-IFN α 2a. *Digest Dis*, 30:561-567, 2012.
18. Kobayashi S, Kim SR, Imoto S, Ando K, Hirakawa M, Saito J, Fukuda K, Otono Y, Sakaki M, Tsuchida S, Kim SK, Hayashi Y, Nakano M, Kudo M: Histopathological diagnosis of early HCC through biopsy -efficacy of victoria blue and cytokeratin 7 staining-. *Digest Dis* 30:574-579, 2012.
19. Tsuchida S, Fukumoto T, Toyokawa A, Awazu M, Kusunoki N, Kido M, Takahashi M, Tanaka M, Kuramitsu K, Kim SR, Kudo M, Ku Y: Novel non-trocar technique for laparoscopic radiofrequency ablation. *Digest Dis* 30:588-591, 2012.
20. Minami Y, Kudo M: Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: endoscopic and percutaneous biliary drainage. *Digest Dis* 30:592-597, 2012.
21. Kudo M, Ueshima K, Arizumi T: Real-life clinical practice with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a single center experience. *Digest Dis* 30:609-616, 2012.
22. 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* 81:1460-1464, 2012.
23. Nishida N, Kudo M, Nagasaka T, Ikai I, Goel A: Characteristic patterns of altered DNA methylation predict emergence of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 56:994-1003, 2012.
24. Kudo M: Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 18:6005-6017, 2012.
25. Kudo M: Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance. *Liver Cancer* 1(3):141-143, 2012.
26. Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, Kumada H, Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M, Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K: A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drug*

30:2015-2025, 2012.

27. Hagiwara S, Kudo M, Chung H, Ueshima K, Inoue T, Haji S, Watanabe T, Park AM, Munakata H, Sakurai T: Activation of c-Jun N-terminal kinase in non-cancerous liver tissue predicts a high risk of recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 42:394-400, 2012.

28. Sakurai T, Kudo M, Umemura A, He G, Elsharkawy AM, Seki E, Karin M: p38 α inhibits liver fibrogenesis and consequent hepatocarcinogenesis by curtailing accumulation of reactive oxygen species. *Cancer Res* 73:215-224, 2012.

29. Kudo M: Targeted therapy for liver cancer: updated review in 2012. *Curr Cancer Drug Tar* 12:1062-1072, 2012.

30. Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, Moriwaki H, Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y: Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma 2010 update. *Hepatol Res* 42:523-542, 2012.

31. Inoue T, Kudo M, Komuta M, Hayaishi S, Ueda T, Takita M, Kitai S, Hatanaka K, Yada N, Hagiwara S, Chung H,

Sakurai T, Ueshima K, Sakamoto M, Maenishi O, Hyodo T, Okada M, Kumano S, Murakami T: Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and Dysplastic nodule and comparison of detection sensitivity versus MDCT. *J Gastroenterol* 47:1036-1047, 2012.

32. Kudo M: Advances in Liver Fibrosis Imaging and Hepatocellular Carcinoma: Update in 2013. *Oncology* 84: 1-2, 2013.

33. Fujimoto K, Kato M, Kudo M, Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Ymasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T: Novel image analysis method using ultrasound elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Oncology* 84: 3-12, 2013.

34. Yada N, Morikawa H, Fujimoto K, Kato M, Kawada N, Kudo M: Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis. *Oncology* 84: 13-20, 2013.

35. Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, Izumi N, Fujinaga Y, Arii S: Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging (Gd-EOB-DTPA MRI) in the management of hepatocellular

carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Oncology* 84: 21-27, 2013.

36. Inoue T, Kudo M, Hatanaka K, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Ueshima K, Nishida N: Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography to evaluate the post treatment responses of Radiofrequency ablation for Hepatocellular carcinoma; Comparison with dynamic CT. *Oncology* 84: 51-57, 2013.

37. Minami Y, Kudo M: Therapeutic response assessment of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: US, CT and MRI. *Oncology* 84: 58-63, 2013.

38. Minata M, Harada K, Kudo M, Ikai I, Nishida N: The prognostic value of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma for predicting metastasis after curative resection. *Oncology* 84: 75-81, 2013.

39. Nishida N, Arizumi T, Takita M, Nagai T, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Ida H, Kudo M: Quantification of tumor DNA in serum and vascular invasion of human hepatocellular carcinoma. *Oncology* 84: 82-87, 2013.

40. Minata M, Kudo M, Harada K, Ikai I, Nishida N: Expression of E-cadherin and vascular endothelial growth factor in non-cancerous liver is associated with recurrence of HCC after curative resection. *Oncology* 84: 88-92, 2013.

41. Nishida N, Kudo M: Recent advancements in comprehensive genetic analyses for human hepatocellular carcinoma. *Oncology* 84: 93-97, 2013.

42. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammas MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX: Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 39:187-210, 2013.

43. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan.: Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: