

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

分担研究者 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

研究要旨：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)症例において Real-time tissue elastography (RTE)を用いて肝硬度を測定し、肝線維化の診断能、NASH 診断における有用性について検討した。対象は、NAFLD 患者 181 例。RTE で Elastic ratio を算出し、肝生検による肝線維化の程度と比較したところ、有意な相関が見られた ($P<0.001$)。Elastic ratio の cut off 値と AUC はそれぞれ F1 以上 (cut off 値：2.47, AUROC：0.83)、F2 以上 (2.67, 0.85)、F3 以上 (3.02, 0.87)、F4 以上 (3.36, 0.96)であり、血液学的肝硬度診断式よりも正確な診断能を示した。また、RTE で脾硬度を測定。Splenic elasticity for portal hypertension; SEP score (HVPG=脾臓 Elastic ratio \times 1.63-2.88)で算出した HVPG 推定値は、血管造影下で測定した HVPG 値と有意に相関した($r=0.91, P=0.002$)。RTE は NAFLD 患者に、非侵襲的かつ正確な肝線維化および門脈圧の評価が可能であり、肝生検によらず NASH を鑑別しうる、また脾硬度より食道静脈瘤の発生を推定しうる、臨床上有用なモダリティである。

共同研究者

廣岡昌史 愛媛大学 助教
小泉洋平 愛媛大学 助教
越智裕紀 愛媛大学 助教

A. 研究目的

近年肥満の増加に伴い非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が増加している。NAFLD は単純性脂肪肝と肝線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎(NASH)からなる。NASH は線維化が進行し肝硬変、肝細胞癌の発症に至る予後不良な病態である。そのため NAFLD において肝線維化の程度を正確に評価し、NASH を鑑別診断することは臨床にきわめて重要である。肝線維化の診断には、肝生検検査が gold standard であるが、同検査は観血的で侵襲的であり、繰り返し行い難い。報告者らは C 型肝炎患者を対象に、Real-time tissue elastography (RTE)を用いて Elastic ratio を算出し、同指標が非侵襲的な肝線維化診断に有用であることを既に証明している。本研究では、NAFLD 患者を対象として、RTE により Elastic ratio を算出し、肝線維化診断の正確性を評価して、RTE による非侵襲的な NASH 診断方法を確立することを研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は 2009 年 1 月から 2012 年 2 月に当院に入院し、RTE による肝硬度および脾硬度測定を施行した NAFLD 患者 181 例。超音波診断装置は EUB-7500(日立アロカメディカル)、探触子はリニアプローブ (EUP-L52、中心周波数 5.5MHz)を用いて、3 人の術者が測定した。RTE による肝硬度、脾硬度測定が可能であった 181 例中、図 1 に示す通り、まず 106 例で各線維化段階での Elastic ratio での cut off 値を算出した (Pilot study)。その後、75 例で Pilot study で得られた cut off 値を適応して Elastic ratio の線維化診断能の正確性を検討した (Validation study)。

また、以前報告した、脾臓の Elastic ratio から HVPG を推測する式である Splenic elasticity for portal hypertension; SEP score (HVPG=脾臓 Elastic ratio \times 1.63-2.88)を用いて、NAFLD 症例における SEP score と、HVPG との相関について検討し、RTE による脾硬度測定値が NAFLD の門脈圧亢進症の評価に有用であるかどうかについて検討した。

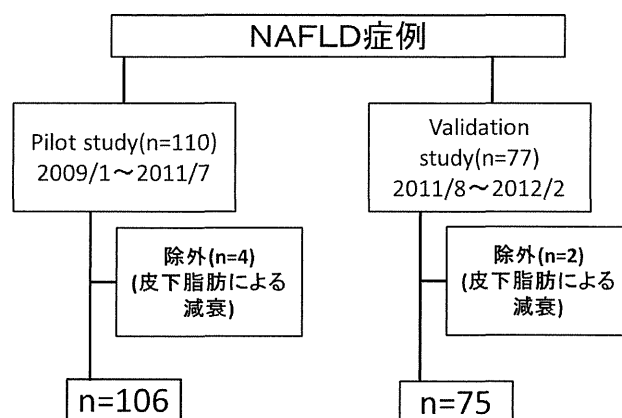


図1 本研究のフローチャート

(倫理面への配慮)

本研究は、超音波を用いた非侵襲的検査方法を用いた。経皮的肝生検は、本研究を目的としてではなく治療の一環として肝生検を施行した事例を対象とした。研究方法、データ回収、分析については臨床倫理委員会に承認された上で、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分に配慮し遂行した。

	Pilot study	Validation study	p value
n	106	75	
年齢	56.0 ± 14.1	62.5 ± 15.3	0.065
性別 (M/F)	56 / 52	41/34	0.163
BMI (Kg)	27.3 ± 5.7	25.3 ± 6.0	0.103
AST (U/L)	43.0 ± 31.0	52.0 ± 48.9	0.063
ALT (U/L)	53.3 ± 52.0	60.7 ± 72.8	0.090
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.5	3.9 ± 0.6	0.053
Platelet count (10 ⁴ /μL)	20.8 ± 7.2	19.3 ± 6.3	0.258
FBS (mg/dL)	126.5 ± 52.5	122.6 ± 47.6	0.356
IRI (μU/ml)	17.8 ± 26.6	14.6 ± 24.9	0.093
Hyaluronic acid (ng/dl)	83.9 ± 121.4	170.9 ± 377.9	0.051
LDI-Cholesterol (mg/dl)	120.6 ± 36.5	129.9 ± 106.1	0.136

表1: NAFLD患者背景

C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。NAFLD 以外の成因による肝障害、腹水症例は除外した。2つの患者群において、全ての項目において背景因子に有意差はみられな

った。Pilot studyにおける各々の肝線維化の程度における Elastic ratio の中央値は F0: 2.1、F1: 2.4、F2: 2.7、F3: 3.5、F4: 4.1 であった(図 2)。Elastic ratio と肝線維化の程度には有意な相関が見られた($P < 0.001$)。Elastic ratio の cut off 値と AUC はそれぞれ F1 以上 (cut off 値: 2.47, AUROC: 0.83)、F2 以上 (2.67, 0.85)、F3 以上 (3.02, 0.87)、F4 以上 (3.36, 0.96) であり、F2 以上の診断において高い診断能を示した。Elastic ratio が ≥ 2.67 に寄与する組織学的因子を検討したところ、門脈域の線維化のみが独立した因子であった($P = 0.005$)。

Pilot studyにおける肝線維化のstage別の肝硬度値

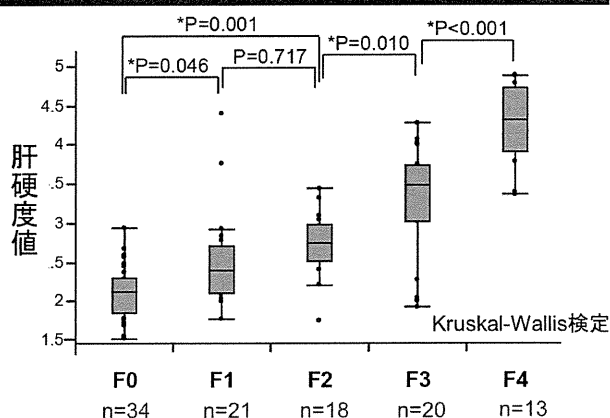


図2

Pilot studyにおける肝硬度値と肝線維化予測式の肝硬変診断能の比較

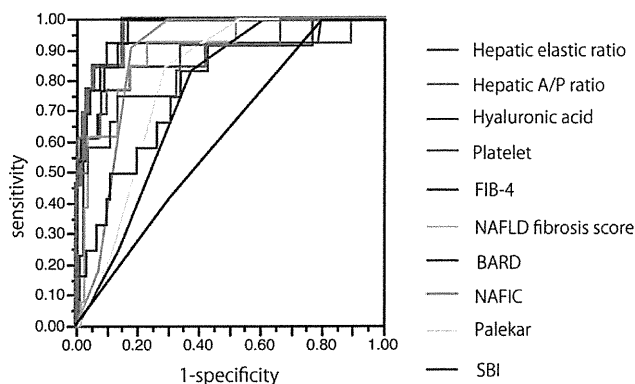


図3

F4 診断の Elastic ratio と血液学的診断の AUROC を比較した(図 3)。その結果、Elastic ratio の診断能が最も高かった。

Pilot study で得られた Elastic ratio の cut off 値を用いて Validation study を行った。Validation study においても F2 から F4 までの各々の段階で感度と特異度がともに 88%-100% と極めて高値であった(表 2)。

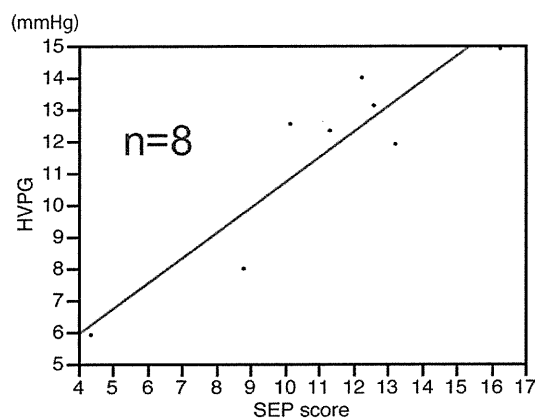
同意が得られた 8 例を対象に HVPG 測定を行った結果を図 4 に示す。HVPG と SEP score は有意に相関がみられた ($r = 0.91, P = 0.002$)。SEP score が 6 以上に寄与する組織学的因子は門脈領域炎症性変化と中心静脈領域線維化であった。門脈圧の上昇に伴い門脈流速が低下し、代償的に肝動脈流速が増加した。特に SEP score が 6 以上であるとその血流変化は有意にみられていた。この血流変化は、門脈領域炎症性変化により門脈血の流入が阻害される事象と、中心静脈領域線維化により門脈血の排路が阻害される事象で発症すると考えられた。また SEP score が 6 以上は F2 より存在しており、NAFLD においては線維化早期の段階でも門脈圧亢進症がみられた。

Validation studyにおける肝線維化診断での肝硬度値の正確性の検証

線維化 stage Cutoff値	感度	特異度	陽性反応 適中度	陰性反応 適中度	正診率
F0 vs. F1 ≤ 2.47	75.0	88.4	82.8	82.6	82.6
F0-1 vs. F2 ≤ 2.67	92.3	89.8	82.8	95.7	90.7
F0-2 vs. F3 ≤ 3.02	88.9	96.5	88.9	96.5	94.7
≤F3 vs. F4 3.36	100	95.3	78.6	100	96.0

n=75

表2



HVPG: Hepatic venous pressure gradient ($r = 0.91; P = 0.002$)

図4 NAFLDにおけるSEP scoreとHVPGの相関性

D. 考察

RTE による Elastic ratio を用いた肝線維化診断は NAFLD 症例においても高い診断能を有しており、特に F2 の以上の診断能が高く、血液学的診断式と比べて高い線維化診断能を有した。また RTE で得られる脾硬度は NAFLD の門脈圧亢進症の評価に有用であり、NAFLD では線維化早期の段階でも門脈圧亢進症がみられることを明らかにした。今回 RTE を用いた Elastic ratio により NAFLD の肝線維化診断と門脈圧亢進症の評価が可能であることが証明され、特に、NASH の非侵襲的な鑑別診断に、RTE が臨床上有用なモダリティであることが同定できた。今後、RTE による Elastic ratio と、他のモダリティによる肝硬度測定法との比較が必要と思われる。

E. 結論

RTE による Elastic ratio は、NAFLD 患者の肝線維化を正確に評価できる指標であり、NASH の非侵襲的な診断に臨床にきわめて有用である。また、RTE による脾硬度の測定は、NAFLD の肝線維化早期の段階における、門脈圧亢進症の推定に有用な指標となり得ることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

越智裕紀, 日浅陽一, 恩地森一 他. 非アルコール性脂肪性肝疾患における Real-time tissue elastography

を用いた肝線維化および門脈圧亢進症の評価。第 16 回日本肝臓学会大会, 神戸。

2. 論文発表

Ochi H, Hiasa Y, Onji M et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology*. 2012;56:1271-1278.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

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）

分担研究報告書

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

研究分担者 吉村 健一 京都大学医学部附属病院 特定助教

研究要旨：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を目的として実施する多施設共同前向き研究のデザインに関して、統計学的観点から整理を行った。その結果、それぞれの研究目的に対して十分な精度を有することを統計学的観点から示した。

A. 研究目的

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を目的として実施する臨床研究における生物統計学的手法の確立を研究目的とする。本年度は、本研究事業により実施する多施設共同前向き研究デザインに関して、統計学的観点から整理を行い、またこれにより次年度以降の検討の基礎資料を得ることを目的とする。

B. 研究方法

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を目的として実施する臨床研究として、現在、本研究事業により、以下に示す2つの多施設共同前向き研究を実施している。

- 慢性肝疾患における非侵襲的弾性検査法を用いた肝線維化評価予測に関する研究 Assessment of Liver FIBROsis by

Real-time Tissue ELASTography in Chronic Liver Disease（目標被験者数500、以下 FIBROELAST Study）

- 非侵襲的弾性検査法を用いた肝線維化度評価によるウイルス性肝炎患者における肝発癌・門脈圧亢進症の発現予測に関する研究 Prediction of Incidence of Liver Cancer or Portal Hypertension in Patients with Viral Hepatitis by Use of Real-time Tissue Elastography（目標被験者数1000、以下 PICTURE Study）

本研究では、これら2つの研究について、研究デザインの要素（主要評価項目、研究デザイン、症例数設定）ごとに整理を行い、生物統計学的観点からデザイン性能を評価する。

（倫理面への配慮）

本分担研究で実施する研究デザインの検討等に際しては、臨床研究に関する倫理指針（厚

生労働省、平成 20 年 7 月 31 日全部改正) および疫学研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省、平成 20 年 12 月 1 日一部改正) を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

C. 研究結果

1. FIBROELAST Study の研究デザイン

本研究の主要評価項目は、Real-time Tissue Elastography®による肝線維化指数と病理学的診断との相関性 (感度・特異度) の評価にある。FIBROELAST Study の主たる目的は、B 型あるいは C 型慢性肝炎および肝硬変患者において、Real-time Tissue Elastography®による線維化指数と肝組織診断とを比較し、Real-time Tissue Elastography®が肝線維化を推定出来るかどうかを検討することである。現時点で肝線維化の標準診断法の 1 つである病理学的診断を本研究では gold standard とみなして、これとの相関を評価することは、Real-time Tissue Elastography®による線維化指数の性能の自然かつ直接的な評価であると考えた。本主要評価項目を評価する上で慢性肝炎患者を対象とし、また患者内での各指標の相関を評価するため、単群デザインを採用した。

目標被験者数は、相関 (感度・特異度) の評価において求められる精度に基づいて行った以下の検討に基づいて 500 例とした。

(目標被験者数の設定根拠)

登録された患者の新犬山分類による病理学的肝線維化の分布として、F4 は生検での under diagnosis の影響などもあり他に比し

やや少なく、F0 は殆ど登録できないと考え、 $F0 : F1 : F2 : F3 : F4 = 5\% : 25\% : 25\% : 25\% : 20\%$ となることが期待される。この比に基づき、病理学的診断 F4 を診断する際の感度の両側 95%信頼区間を二項分布に基づいて被験者数ごとに求めると、被験者数 250、500、750 の場合にそれぞれ、感度 80%では 66-90%、71-87%、73-86% (図 1)、感度 90%では 78-97%、82-95%、84-94%となった (図 2)。同様に特異度の両側 95%信頼区間を求めると、被験者数 250、500、750 の場合にそれぞれ、特異度 80%では 74-85%、76-84%、77-83%、特異度 90%では 85-94%、87-93%、87-92%となった。以上より、被験者数を 500 とした場合の精度は、250 とした場合と比較すると有意に精度の上昇がみられるが、750 とした場合と比べても大きくは変わらない。また同様にして病理学的診断 F3 以上を診断する際の感度、特異度の精度を被験者数ごとに求めても、同じく被験者数を 500 とすれば十分な精度であった (図 3、図 4)。

図 1. 感度 80%における両側 95%信頼区間

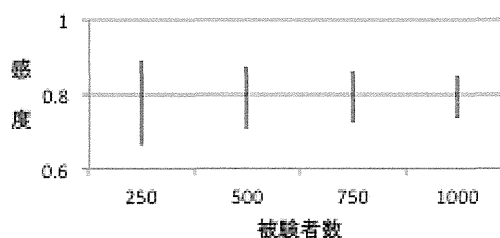


図 2. 感度 90%における両側 95%信頼区間

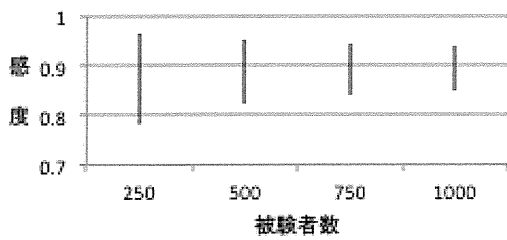


図 3. 特異度 80%における両側 95%信頼区間

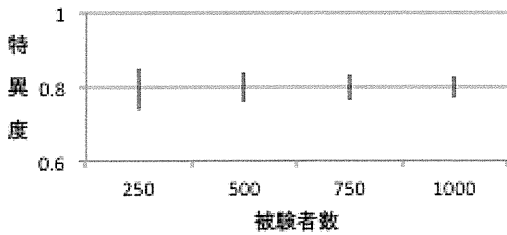
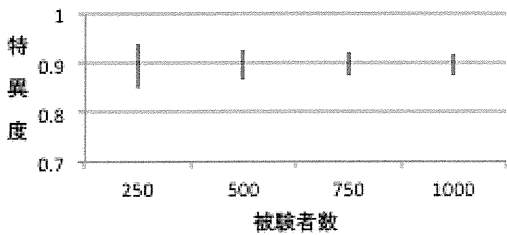


図 4. 特異度 90%における両側 95%信頼区間



2. PICTURE Study の研究デザイン

本研究の主要評価項目は、累積発癌率である。PICTURE Study の主たる目的は、B 型あるいは C 型慢性肝炎および肝硬変患者に対して Real-time Tissue Elastography® にて線維化の程度を測定し、その程度あるいはその経時的変化と肝発癌率とが相関しているかを検討することである。Real-time Tissue Elastography® で測定される線維化指標が肝発癌率と相関を有すれば、本診断法の臨床的有用性を直接的に評価することができる。本主要評価項目を評価する上で、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、また患者内での各指標の相関を評価するた

め、単群デザインを採用した。

目標被験者数は、肝発癌率の評価において求められる精度に基づいて行った以下の検討に基づいて 1,000 例とした。

(目標被験者数の設定根拠)

Real-time Tissue Elastography® による肝線維化診断の結果により、F0-1 : F2 : F3 : F4 = 3 : 2 : 2 : 3 となることが予想される。また 1 年肝発癌率として、F0-1、F2、F3、F4 においてそれぞれ 0.5%、2%、5%、8%を期待する。被験者数 500、1000、2000 とした場合に本試験の各層で期待される 1 年肝発癌率および 3 年肝発癌率の推定値および 95% 信頼区間を求めると表 1 のように得られた。ここでは簡単のため、3 年肝発癌率は指数分布を仮定した下で 1 年肝発癌率から推定し、それぞれの信頼区間は打ち切り例の存在を無視して二項分布に基づいて求めた。

表 1. 層別肝発癌率の精度

被験者数	層別被験者数	1年 95%CI	3年 95%CI
500	F0-1	0.99	0.99
	150	0.96-1.00	0.95-1.00
	F2	0.98	0.94
	100	0.93-1.00	0.87-0.98
	F3	0.95	0.86
1000	100	0.89-0.98	0.78-0.92
	F4	0.86	0.78
	150	0.80-0.91	0.70-0.84
	F0-1	0.99	0.99
1000	300	0.98-1.00	0.97-1.00
	F2	0.98	0.94

	200	0.95-1.00	0.80-0.90
	F3	0.95	0.86
	200	0.91-0.98	0.80-0.90
	F4	0.92	0.78
	300	0.88-0.95	0.73-0.83

表 1 の続き

被験者数	層別被験者数	1年 95%CI	3年 95%CI
2000	F0-1	1.00	0.99
	600	0.99-1.00	0.97-1.00
	F2	0.98	0.94
	400	0.96-0.99	0.91-0.96
	F3	0.95	0.86
	400	0.92-0.97	0.82-0.89
	F4	0.92	0.78
	600	0.90-0.94	0.74-0.81

表より、全被験者数を 500 例とした場合、本研究の目的に対して特に F0-1 や F2 の層における精度が不十分であることが分かる。一方で、全被験者数 1000 例とした場合の精度を 2000 例とした場合と比べると大きくは変わらないことが分かる。本試験は検証的な位置づけではなく探索的な位置付けにあることを考えると、被験者数を設計する際に唯一あるいは少数の仮説を設定し、それに対する検出力を評価することは必ずしも適切でないと考えられるものの、全被験者数を 1,000 例とした場合には信頼区間が層間でほとんど重複しておらず、十分な精度をもつと判断した。

D. 考察

本研究で検討した 2 つの研究は、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を目的として実施するものである。FIBROELAST Study では既存の標準法との相関を評価することによって慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発を行い、PICTURE Study では Real-time Tissue Elastography®による線維化指標が肝発癌率と相関を有するかについて臨床データを収集することによって本診断法の臨床的有用性に関する評価を行う。

上記目的を効率的に達成することを目的として、ここではそれぞれの研究のデザインについて統計学的観点から整理し、その性能についても評価を行った。その結果、それぞれの研究の主たる目的に対して十分な精度を有することについて統計学的観点から確認することができた。適切なデザインに基づいて本研究が実施されることで、研究終了後の統計解析において十分な精度が得られ、これにより当該研究の成果の最大化が期待される。

E. 結論

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を目的として実施する多施設共同前向き研究デザインに関して、統計学的観点から整理を行った。その結果、それぞれの研究目的に対して十分な精度を有することが統計学的観点から示された。

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

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

研究分担者 村上 卓道 近畿大学医学部

研究要旨：我々は、はじめて慢性肝疾患患者に対して、T1 Mappingを施行する手法を用いて、T1値のreduction rate とFibroScanの LSM の間に逆相関がみられることを見出した。

A. 研究目的

本研究の目的はT1値を定量化するソフトを用いて肝実質のT1値を測定する手法により、肝硬変の程度（肝線維化の程度）を評価し、それをFibroScanの結果や生検結果と比較することにある。

B. 研究方法

脂肪肝、慢性肝炎、肝硬変と診断されている24人の患者（生検を施行している）が対象である。内訳は非アルコール性脂肪性肝疾患（13人）、C型慢性肝炎（3人）、B型慢性肝炎（2人）、アルコール性肝疾患（3例）、肝硬変（3人）である。研究参加のすべての患者に倫理委員会承認を得た説明書に基づき説明がなされ同意が得られた。

3Teslaの磁場強度を有するMRI装置

（Achieva、Philips）で、6ないし32チャンネルのコイルを用いて施行された。Look-Locker-Turbo-Field-Echo（LL-TFE）シーケンスという撮像法を用い、次のようなパラメータで検査を行った。T1 Mappingは1スライスを肝門部付近で取得した。肝生検は18ゲージ針で肝S5にて少なくとも2サンプルを施行した。得られた肝組織はHE染色やマッソントリクロ

ーム染色が行われた。肝線維化はF0-4まで新犬山分類にて分けられた。T1値を取得する方法として、Philips Research Integrated Development Environment（PRIDE）T1 fitting tool を用いた。肝実質には3か所のROI（50-60ピクセル）を置き造影前とGd-EOB-DTPA造影MRIの各時相（3、8、13、18分後）におけるT1値を測定した。

T1値のReduction rateを、 $[(T1_{pre} - T1_{post}) / T1_{pre}] \times 100 (\%)$ と定義して、計算した。FibroScanの結果は計測10回の結果として1人の経験豊かな術者により得られた。Liver Stiffness Measurement（LSM；単位はkPa）を測定し、記録した。

C. 研究結果

T1値のreduction rate は $57.8 \pm 5.8 \%$ 、FibroScanのLSMは 11.8 ± 16.8 kPaであった。24人の患者の中で肝生検結果が得られたのは16人で、内訳はF0；6人、F1；4人、F2；4人、F3；1人、F4；1人であった。

T1値のreduction rate とFibroScanのLSMは逆相関がみられた（ $r = -0.53$, $p < 0.01$ ）。肝生検結果とT1値のreduction

rate、FibroScanのLSMとの対比では、FibroScanのLSMと生検結果の間に良好な相関がみられた。

D. 考察

我々は、はじめて慢性肝疾患患者に対し、T1 Mappingを施行する手法を用いて、T1値のreduction rateとFibroScanのLSM相関がみられることを見出した。

Gd-EOB-DTPA造影MRIは肝腫瘍の検出と同時に肝実質の線維化の程度も知ることができるため、有用な画像的線維化評価方法であると考えられる。

肝線維化は患者の予後に影響する病態であり、肝細胞癌の発生母地としてリスクファクターとなるため、病態の進行程度を画像的に把握することに大きな意義がある。他にMR elastographyという手法で肝硬変を評価する方法が検討されているが、我々の方法は特別な装置の追加をすることなく、ソフトの開発により肝線維化の程度を知る手法であることから、医療経済的にも有効である。

FibroScanは1方向（1次元）による肝の硬さの評価であり、MRエラストグラフィは2方向（2次元）による評価である。今回の我々のT1 Mappingの手法は2方向（2次元）による評価であるが、肝の硬さを直接ミル方法ではなく、肝線維化にともなう肝細胞機能の低下を間接的に見ていることになる。したがってT1 Mappingの手法は肝線維化の程度と直接に関連するとは言いえないが、今回の結果からある程度の相関がみられることが判明した。しかしF3やF4の症例が1人ずつと少なく、多くの症例での検討を追加する必要があると考えている。

E. 結論

慢性肝疾患患者に対して、T1 Mapping

を施行する手法を用いて、T1値のreduction rateとFibroScanのLSMの間に逆相関がみられることを見出した。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 学会発表

2011, Nov : RSNA - Scientific Poster
Evaluation of Degree of Hepatic Fibrosis: Comparison T1 Mapping Technique of Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI with US Elastography

Okada M, Yada N, Onoda M, Kumano S, Kudo M, Murakami T.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

HBs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

研究分担者 大川和良 大阪府立成人病センター肝胆膵内科

研究要旨 HBs抗原陰性無症候性B型肝炎ウイルスキャリア(HBV)における肝線維化をReal-time tissue elastography (RTE)を用いて検討した。対象は45例でRTEではmean、SD、area、complexityの4つのparameterを用いて肝線維化を評価した。各種臨床因子、ウイルス学的因子もあわせて検討した。その結果、RTEにて評価した肝線維化は60歳未満群よりも60歳以上群で有意に進展しており、またHBV core promoter (CP)検査において、感度以下群、mutant群、wild群の順により進展する傾向がみられた。以上のことより HBs抗原陰性無症候性HBVキャリアの肝線維化は、1) 高齢者、2) CP変異を認めない症例において、より進展している可能性が示された。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアの70-80%はHBs抗原陰性で長期にわたりALTが正常化を維持するHBs抗原陰性無症候性HBVキャリア(ASC)である。HBs抗原陰性ASCの疾患予後はおおむね良好であるが、少数ながら肝硬変や肝癌への疾患進展が認められる症例も認められる。HBs抗原陰性ASCでは侵襲的な肝生検は通常行われず、肝線維化の評価がなされていないのが問題点であったが、最近、Fibroscanをはじめとする非侵襲的な肝線維化評価法が報告されており、Real-time tissue elastography (RTE)もその一つである。本研究ではHBs抗原陰性ASCにおける肝線維化をRTEを用いて評価し、肝線維化に寄与する因子について検討した。

B. 研究方法

本研究の対象はHBs抗原陰性かつALT正常を半年以上持続するHBs抗原陰性ASC 45例で年齢 59 ± 12 歳、男/女 20/25であった。RTEは藤本ら(肝臓2010; 51: 539)の方法に基づき、右肋間より肝右葉を走査して、mean(歪み平均値)、SD(歪み標準偏差)、area(硬化領域の面積率)、complexity(複雑度)の4つのparameterを測定した。(RTEでは線維化進展とともにmeanは減少、SD、area、complexityは増加する。)超音波診断装置はHI VISION900もしくはPreirus、探触子はEUP-L52(日立アロカメディカル)を用いた。対象症例の臨床背景因子(年齢、性別、血小板、ALT)やウイルス学的因子(HBコア関連抗原、HBV DNA、コアプロモーター[CP]変異、プレコア[PC]変異)とRTEの各種パラメーターとの相関を検討することでHBs抗原陰性ASCにおける肝線維化進展に寄与する因子の検討を試みた。(倫理面への配慮)

本研究はRTEを含め、通常臨床で行う検査法を用いた研究であるため、特に倫理的問題には抵触しないと考える。

C. 研究結果

臨床因子に関しては、年齢が肝線維化に寄与する因子であり、年齢60歳以上($n = 25$)において60歳未満($n = 20$)よりmeanは有意に低く($p < 0.05$)、area ($p = 0.05$)、complexity ($p < 0.05$)は高い傾向にあった。一方、ウイルス学的因子では

CP変異が肝線維化と関連を示した。すなわちCP変異検査ではmutant群 ($n = 23$)、wild群($n = 14$)、感度以下群($n = 8$)の3群に分類されたが、RTEパラメーターとの関連では、mean ($p < 0.02$)、area ($p < 0.05$)、complexity ($p < 0.02$)との間に有意な関連を認め、感度以下群、mutant群、wild群の順に肝線維化が進展する傾向が認められた。その他の臨床因子、ウイルス学的因子と肝線維化の間に有意な関連は認められなかった。

D. 考察

本研究は、従来より肝線維化に関する検討がほとんどなされていなかったHBs抗原陰性ASCを対象として、非侵襲的なRTEを用いて肝線維化の検討を行ったものである。その結果CP変異のない症例で、より肝線維化が進展している傾向を認めたことが新しい知見であった。従来より、B型慢性疾患においてはCP変異のある症例の方が、より肝硬変や肝癌への疾患増悪が起きやすいことが知られており、本研究の結果は一見、このことと矛盾している。しかしながら、CP変異のない症例の方がより強いHBV抗原に対する免疫応答が生じ、その結果として一過性に強い肝障害が生じるため若干肝線維化が進展するものの、結果として持続的なウイルス排除が得られ、疾患の鎮静化がみられやすいという仮説を考えれば、本研究の結果は妥当となるのでないかと思われる。

E. 結論

HBs抗原陰性ASCの肝線維化は、1) 高齢者、2) CP変異を認めない症例において、より進展している可能性が示された。

F. 研究発表

学会発表

- 大川和良、他. HBs抗原陰性無症候性HBVキャリアにおける肝線維化進展因子—Elastographyを用いた検討. 日本超音波医学会第85回学術集会. 東京
- 大川和良、他. HBs抗原陰性無症候性HBVキャリアに対するReal-time Tissue Elastographyを用いた肝線維化の検討. 第16回日本肝臓学会大会. 神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況
特に予定なし

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
椎名 毅	肝画像解析—超音波エラストグラフィ	藤田広志他	実践医用画像解析ハンドブック	オーム社	東京	2012	

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
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
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, 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

Minami Y, Kitai S, <u>Kudo M</u>	Treatment response assessment of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Usefulness of virtual CT sonography with magnetic navigation.	Eur J Radiol	81	e277-280	2012
Takayasu K, Arai S, <u>Kudo M</u> , 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
<u>Kudo M</u> *, 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
Saito J, Kim SR, <u>Kudo M</u> , 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
Lencioni R, <u>Kudo M</u> , 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
Okada M, Ishii K, Numata K, Hyodo T, Kumano S, Kitano M, <u>Kudo M</u> , Murakami T	Can the biliary enhancement of Gd-EOB-DTPA predict the degree of liver function ?	Hepatob Pancreatic Dis Int	11	307-313	2012
Hagiwara S, <u>Kudo M</u> , 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
Shiina T, Maki T, Yamakawa M, Mitake T, <u>Kudo M</u> , 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
Takahashi K, Kashida H, <u>Kudo M</u>	Hepatic nodules associated with an inferior mesenteric arteriovenous malformation.	Internal Med	51	2753-2755	2012
<u>Kudo M</u>	Why does every hepatocellular carcinoma clinical trial using molecular targeted agents fail?	Liver Cancer	1(2)	59-60	2012
<u>Kudo M</u>	Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with emphasis on hepatic arterial infusion chemotherapy and molecular targeted therapy.	Liver Cancer	1(2)	62-70	2012
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, <u>Kudo M</u>	Characteristic pattern of reactivation of hepatitis B virus during chemotherapy for solid cancers.	Digest Dis	30	541-546	2012

Nishida N, Arizumi T, Hayaishi S, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Ikai I, <u>Kudo M</u>	Gender differences in the livers of patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C infection.	Digest Dis	30	547-553	2012
Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazaki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Izumi N, <u>Kudo M</u> , 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
Hagiwara S, Sakurai T, Takita M, Ueshima K, Minami Y, Inoue T, Yada N, Kitai S, Nagai T, Hayaishi S, Arizumi T, Nishida N, <u>Kudo M</u>	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
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, <u>Kudo M</u>	Histopathological diagnosis of early HCC through biopsy -efficacy of victoria blue and cytokeratin 7 staining-.	Digest Dis	30	574-579	2012
Tsuchida S, Fukumoto T, Toyokawa A, Awazu M, Kusunoki N, Kido M, Takahashi M, Tanaka M, Kuramitsu K, Kim SR, <u>Kudo M</u> , Ku Y	Novel non-trocar technique for laparoscopic radiofrequency ablation.	Digest Dis	30	588-591	2012
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: endoscopic and percutaneous biliary drainage.	Digest Dis	30	592-597	2012
<u>Kudo M</u> *, Ueshima K, Arizumi T	Real-life clinical practice with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a single center experience.	Digest Dis	30	609-616	2012
Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, <u>Kudo M</u> , 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
Nishida N, <u>Kudo M</u> , Nagasaka T, Ikai I, Goel A	Characteristic patterns of altered DNA methylation predict emergence of human hepatocellular carcinoma.	Hepatology	56	994-1003	2012
<u>Kudo M</u>	Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol	18	6005-6017	2012
<u>Kudo M</u>	Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance.	Liver Cancer	1(3)	141-143	2012
Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, <u>Kudo M</u> , 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 (Miriplitin) for hepatocellular carcinoma.	Invest New Drug	30	2015-2025	2012

Hagiwara S, <u>Kudo M</u> , 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
Sakurai T, <u>Kudo M</u> , 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
<u>Kudo M</u>	Targeted therapy for liver cancer: updated review in 2012.	Curr Cancer Drug Tar	12	1062-1072	2012
Kaneko S, Furuse J, <u>Kudo M</u> , 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
Inoue T, <u>Kudo M</u> *, 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
<u>Kudo M</u>	Advances in Liver Fibrosis Imaging and Hepatocellular Carcinoma: Update in 2013.	Oncology	84	1-2	2013
Fujimoto K, Kato M, <u>Kudo M</u> , 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
Yada N, Morikawa H, Fujimoto K, Kato M, Kawada N, <u>Kudo M</u>	Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis.	Oncology	84	13-20	2013
<u>Kudo M</u> , 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
Inoue T, <u>Kudo M</u> , 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
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Therapeutic response assessment of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: US, CT and MRI.	Oncology	84	58-63	2013

Minata M, Harada K, <u>Kudo M</u> , 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
Nishida N, Arizumi T, Takita M, Nagai T, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Ida H, <u>Kudo M</u>	Quantification of tumor DNA in serum and vascular invasion of human hepatocellular carcinoma.	Oncology	84	82-87	2013
Minata M, <u>Kudo M</u> , 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
Nishida N, <u>Kudo M</u>	Recent advancements in comprehensive genetic analyses for human hepatocellular carcinoma.	Oncology	84	93-97	2013
Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, <u>Kudo M</u> , 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
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, <u>Kudo M</u> , 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: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol	58	724-729	2013
Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, <u>Kudo M</u> , 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.	Ultraschall Med			in press
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Ykosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi K, Katsushima S, <u>Kudo M</u> , Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α 2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol			in press
Nagata Y, <u>Kudo M</u> , Nagai T, Watanabe T, Kawasaki M, Asakuma Y, Hagiwara S, Nishida N, Matsui S, Kashida H, Sakurai T	Heat shock protein 27 expression is inversely correlated with atrophic gastritis and intraepithelial neoplasia.	Digest Dis Sci			in press

Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa K, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Hidenori Toyoda, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arie S, Nishio K, <u>Kudo M</u>	FGF3/FGF4 Amplification and Multiple lung Metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Hepatology			in press
Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, Chen PJ, Geschwind JF, Goh KL, Han KH, <u>Kudo M</u> , Lee HC, Lee RC, Lesmana LA, Lim HY, Paik SW, Poon RT, Tan CK, Tanwandee T, Teng G, Ceng AL	Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC).	Liver Int			in press
Kim SR, Taniguchi M, Sasase N, Kim KI, Ninomiya T, Imoto S, Ando K, Mita K, Fuki S, Fukuda K, <u>Kudo M</u> , Sakamoto H, Inui K, Hayashi Y	Multicentric occurrence of HCC detected 3-4 years after AFP-L3 positivity.	Intern Med			in press
Yang J, Kim SR, <u>Kudo M</u> , Hino O	Recent advance in the management of chronic hepatitis B.	Hepat Res Treat			in press
Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, <u>Kudo M</u> , Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Lowenthal SP, Lanzalone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E, for the SUN1170 HCC Study Group	Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial.	J Clin Oncol			in press
Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, <u>Kudo M</u> , Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Makuuchi M, for the Liver Cancer Study Group of Japan	Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,160 cases from a nation-wide survey in Japan.	Ann Surg			in press
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review.	Gut Liver			in press
Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, <u>Kudo M</u> , Mochizuki T	Hypovascular nodules in chronic liver disease: risk factors for developing hypervascular hepatocellular carcinoma.	Radiology			in press
Hasegawa k, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, <u>Kudo M</u> , Ku Y, Sakamoto M, Nakashima M, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan	Impact of histologically confirmed lymph node metastases on the patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey.	Ann Surg			in press
Nishiguchi S, Enomoto H, Aizawa N, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuda Y, Higuchi K, Okazaki K, Seki T, Kim SR, Hongo Y, Jyomura H, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a± ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: A multicenter randomized trial, ReGIT-J study.	J Gastroenterol			in press

T.Shiina, T.Maki, M.Yamakawa, T.Mitake, M.Kudo, K.Fujimoto	Mechanical Model Analysis for Quantitative Evaluation of Liver Fibrosis Based on Ultrasound Tissue Elasticity Imaging	Jpn. J. Appl. Physics.	51	07GF11-1~07GF11-8	2012
Fujimoto K, Kato M, Kudo M, et al.	Novel Image Analysis Method using Ultrasound Elastography for Non-invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic	Oncology	84(supple 1)	3-12	2013
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.	47	444-451	2012
Norihiro Nishijima, Hiroyuki Marusawa, Yoshihide Ueda, Ken Takahashi, Akihiro Nasu, Yukio Osaki, Tadayuki Kou, Shujiro Yazumi, Takeshi Fujiwara, Soken Tsuchiya, Kazuharu Shimizu, Shinji Uemoto, Tsutomu Chiba.	Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos (t) ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing.	PLoS ONE	7	e35052	2012
Hiroki Nishikawa, Yukio Osaki, Tadashi Inuzuka, Haruhiko Takeda, Jun Nakajima, Fumihiro Matsuda, Shinichiro Henmi, Azusa Sakamoto, Tetsuro Ishikawa, Sumio Saito, Ryuichi Kita, Toru Kimura.	Branched-chain amino acid granules treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma.	World Journal of Gastroenterology.	18	1379-1384	2012
Nishikawa H, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y.	The effect of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C infection in elderly patients.	BMC Research Notes	5	135	2012
大崎往夫, 木村 達, 谷口敏勝	超音波による診断の進歩—診断とスクリーニング・サーベイランス	内科	109	403-71	2012
Noritaka Wakui, Ryuji Takayama, Yasushi Matsukiyo, Takanori Mukouzu, Masahiro Kanayama, Masayoshi Takahashi, Hidenari Nagai, Manabu Watanabe, Kenichi Maruyama, Masahiro Kaneko, Kazutoshi Shibuya, Yasukiyo Sumino	A case of poorly differentiated hepatocellular carcinoma with intriguing ultrasonography findings.	Oncology letters	Vol 4	393-397	2012
Kazue Shiozawa, Manabu Watanabe, Yoshinori Kikuchi, Takahide Kudo, Menichi Maruyama, Yasukiyo Sumino	Evaluation of sorafenib for hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography: A pilot study.	World Journal of Gastroenterology	Vol.18	5753-5758	2012
Nojiri S, Kusakabe A, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Nomura T, Sobue S, Sano H, Hasegawa I, Ohno T, Takahashi Y, Orito E, and Joh T	Clinical factors related to long-term administration of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma	Cancer Management and Research	4	423-429	2012

Kusakabe A, Nojiri S, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T	Case-control study of the RFA therapeutic effect of newly developed 4D US and conventional 2D US	Journal of Medical Ultrasonics	40	39-46	2013
Nojiri S, Kusakabe A, Fujiwara K, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T	Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in HCV-infected patients using EOB-MR imaging	Journal of Gastroenterology and Hepatology			in press
M Koda, S Tokunagaa, K Miyoshia, M Kishina, Y Fujise, J Kato, T Matono, K Okamotoa, Y Murawakia, S Kakite	Assessment of ablative margin by unenhanced magnetic resonance imaging after radiofrequency ablation for hepatocellular	European Journal of Radiology	81	2730-2736	2012
S Tokunagaa, M Koda, T Matono, T Sugihara, T Nagahara, M Ueki, Y Murawakia, S Kakite, E Yamashita	Assessment of ablative margin by MRI with ferucarbotran in radiofrequency ablation for liver cancer: comparison with enhanced CT	The British Journal of Radiology	85	745-752	2012
M Koda, S Tokunagaa, K Miyoshia, M Kishina, Y Fujise, J Kato, T Matono, T Sugihara, T Nagahara, M Ueki, Y Murawakia, S Kakite, E Yamashita	Assessment of ablative margin after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma; comparison between magnetic resonance imaging with ferucarbotran and enhanced CT with iodized oil deposition	European Journal of Radiology	81	1400-1404	2012
M Koda, S Tokunagaa, K Miyoshia, M Kishina, Y Fujise, J Kato, T Matono, Y Murawakia, S Kakite, E Yamashita	Ablative margin states by magnetic resonance imaging with ferucarbotran in radiofrequency ablation for hepatocellular	J Gastroenterol			E-pub
S Maruyama, M Koda, N Oyake, H Sato, Y Fujii, Y Horie, Y Murawaki	Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection	Journal of Hepatology	58	11-15	2013
Takeji S, Hirooka M, Koizumi Y, Tokumoto Y, Abe M, Ikeda Y, Nadano S, Hiasa Y, Onji M.	Des-gamma-carboxy prothrombin identified by P-11 and P-16 antibodies reflects prognosis for patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	E-pub		2012
Uesugi K, Hiasa Y, Tokumoto Y, Mashiba T, Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Matsuura B, Onji M.	Wilms' tumor 1 gene modulates Fas-related death signals and anti-apoptotic functions in hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	E-pub		2012
Tada F, Abe M, Hirooka M, Ikeda Y, Hiasa Y, Lee Y, Jung NC, Lee WB, Lee HS, Bae YS, Onji M.	Phase I/II study of immunotherapy using tumor antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma.	Int J Oncol	41	1601-9	2012
Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio K, Kudo M.	FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Hepatology	E-pub		2012
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol	E-pub		2012