

≥ 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)。F4 診断の Elastic ratio と血液学的診断の AUROC を比較した (図 4)。その結果、Elastic ratio の診断能が最も高かった。

	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 5 : NAFLD の患者背景

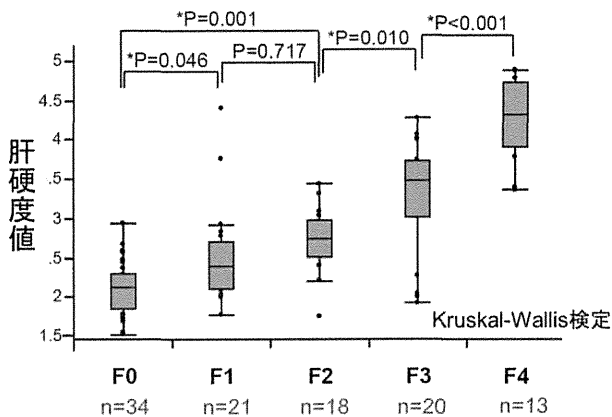


図 3 : pilot study における肝線維化 stage 別の肝硬度

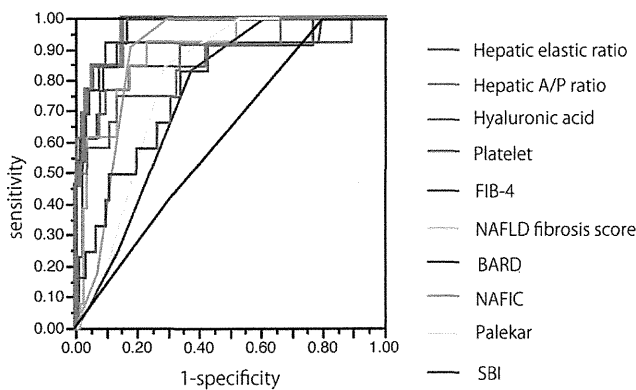


図 4 : pilot study における肝硬度と肝線維化予測式の肝硬度診断能の比較

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 6)。

同意が得られた 8 例を対象に HVPG 測定を行った結果を図 5 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。

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 6 : 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

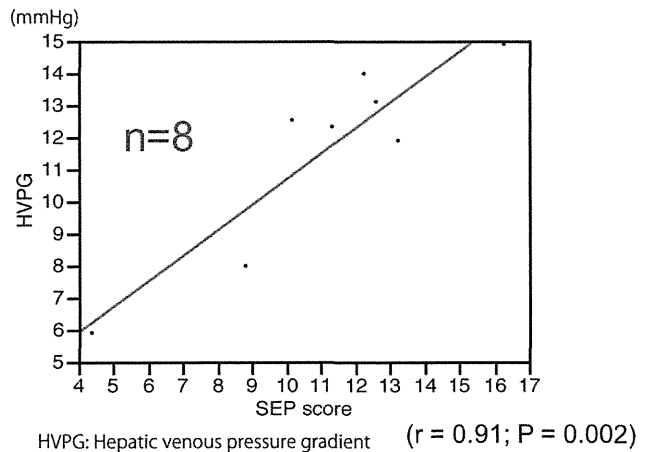


図 5 : NAFLD における SEP score と HVPG の相関性

[平成 25 年度]

患者背景を表 7 に示す。平均腫瘍径は 34.7mm であった。肝細胞癌は 10 例、前癌病変が 1 例、転移性肝癌が 4 例であった。転移性肝癌 4 例については、慢性肝障害はなかった。次に肝腫瘍硬度値に寄与するものを組織学的因子と腫瘍径について解析した。R²は各々N/C 比 : 0.161、脂肪 : 0.051、細胞密度 : 0.074、線維性隔壁 : 0.352、線維増生 : 0.382、脈管浸潤 : 0.189、腫瘍径 0.131 であり、これらの中

で線維性隔壁 (P=0.019) と線維増生 (P=0.014) が有意な因子として抽出された (表 8)。

次に無再発生存率に寄与する因子について cox 比例ハザードモデルを用いて解析した (表 9)。オッズ比は各々 AFP : 0.997、PIVKA II : 1.299、腫瘍径 : 1.021、脈管浸潤 1.232、肝腫瘍硬度値 3.215 であった。これらの因子のうち肝腫瘍硬度値 (P=0.0057) のみが有意な因子として抽出された。

肝腫瘍組織型別の elastic ratio を図 3 に示す。Elastic ratio は各々 dysplastic nodule で 2.6、高分化型肝細胞癌で 2.7 であった。中分化型肝細胞癌と転移性肝癌の中央値は各々 6.4 と 4.9 であった。

性別 (男:女)	9:6
年齢	67.7 ± 8.4
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 4.07
腫瘍径 (mm)	34.7 ± 22.3
Etiology	
HCV	6
HBV	3
Alcohol	2
原因不明	4
組織型	
well	1
moderate	9
metastatic liver tumor	4
dysplastic nodule	1

表 7 : 肝切除例患者背景

	r ²	P value
N/C比	0.161	0.153
脂肪化	0.051	0.435
細胞密度	0.074	0.345
線維性隔壁	0.352	0.019
線維増生	0.382	0.014
脈管浸潤	0.189	0.104
腫瘍径	0.131	0.124

表 8 : 肝腫瘍硬度値に寄与する因子の解析

	Odds比	P value
AFP	0.997	0.991
PIVKA-II	1.299	0.244
腫瘍径	1.021	0.787
脈管浸潤	1.232	0.687
Elastic ratio	3.215	0.0057

表 9 : 無再発生存率に寄与する因子の解析

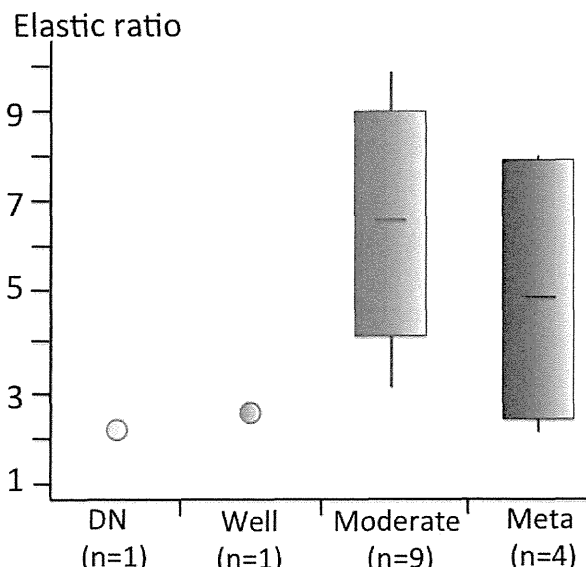


図 6 : 肝腫瘍組織学的分類別の elastic ratio 測定値

D. 考察

RTE による脾 elastic ratio を用いた脾硬度の測定は、非侵襲的に HVPG を推定することが可能であり、食道静脈瘤と門脈圧亢進症の存在診断に有用である。脾臓は門脈圧亢進に伴い、脾索における線維の増加、血液のうっ滞、血球の増加により硬度を増すと考えられている。今回の検討により、脾硬度は肝硬度よりも強く門脈圧亢進症を反映し、測定値の再現性も良好であった。その原因として、肝硬度測定は通常右葉で測定するが、肝は部位により線維化の程度に差があることが知られている。それに対して、脾臓は解剖学的に均一な一塊として描出され、硬度に部位差が少ないことが考えられる。

非侵襲的な脾硬度測定として、Transient Elastography や MR elastography を用いた検討がある。しかし、HVPG との十分な相関は得られていない。さらに Transient Elastography は A モードのため脾臓に測定波を確実に当てるのが困難であり、MR elastography は検査費用が高額で、測定に長時間を要する。RTE による脾硬度測定は、B モードで測定部をリアルタイムに確認でき、簡便で、かつ短時間で検査を行える利点がある。Validation study において、RTE による脾 elastic ratio 8.24 以上は、94.8% と高率に食道静脈瘤を合併しており、食道静脈瘤のリスク把握に有用と考えられる。また、RTE によって簡便に HVPG を推定できることは、臨床向きな有用と考えられる。

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。

肝腫瘍の elastic ratio の測定においても同様の結果が得られ、線維性隔壁、線維増生が elastic ratio に有意に影響を与える因子であることが明らかになった。一方、肝細胞癌における脂肪沈着や細胞内圧の上昇に寄与すると考えられる細胞密度の増加については elastic ratio への影響は小さく有意な因子として抽出されなかった。組織学的分類別にみた肝硬度値の検討から前癌病変、高分化型肝細胞癌に比べ、中分化型、転移性肝癌では elastic ratio が上昇することが示唆された。さらに無再発生存に寄与する因子では elastic ratio が有意な因子として抽出されており、予後を予測することや、治療法を選択する上での臨床因子として elastic ratio は一つの重要な因子になりうると考えられた。一方、dysplastic nodule や高分化型肝細胞癌の肝切除症例は少ないため、組織学的検討は十分ではない。今後、肝腫瘍生検症例を加えて、より多くの症例での解析が必要と考えられた。

E. 結論

RTE で測定した脾硬度(脾 elastic ratio)は、強く HVPG と相関する。肝硬度や他の線維化の指標よりも良好な相関を示した。RTE による脾硬度測定は、非侵襲的であり、かつ食道静脈瘤および門脈圧亢進症の診断に有用な指標となる。

また 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。

さらに肝腫瘍の elastic ratio は、肝腫瘍の悪性度に良好に相関していることが明らかになった。さらに elastic ratio は無再発生存率とも相関があり、腫瘍マーカーなどととも重要な予後予測の指標となりうる可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

[平成 23 年度]

1. 学会発表

廣岡昌史、平岡淳、日浅陽一他 当科における非 B 非 C 型肝癌の臨床的特徴の検討 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6 東京

2. 論文発表

1) Koizumi Y, Hirooka M, Hiasa Y, et al. Liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time Tissue elastography -establishment of the method for measurement. Radiology. 2011;258:610-617.

2) Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, et al. Hepatic elasticity in patients with ascites: evaluation with real-time tissue elastography. AJR Am J Roentgenol. 2011;196:W766-771.

3) Hirooka M, Ochi H, Hiasa Y, et al. Splenic

elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. Radiology. 2011;261:960-968.

[平成 24 年度]

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.

[平成 25 年度]

1. 学会発表

広岡昌史、日浅陽一、他. 治療前 CTHA 後期相を用いた fusion CT による肝細胞癌局所療法治療効果判定 第 49 回日本肝臓学会総会、東京

広岡昌史、日浅陽一、他. 肝硬度診断と門脈圧亢進症評価における Real-time tissue elastography と Transient elastography の比較 第 99 回日本消化器病学会総会 鹿児島

広岡昌史、越智裕紀、小泉洋平、日浅陽一、他. NAFLD 症例と C 型慢性肝炎症例における肝血流動態の比較 第 20 回門脈圧亢進症学会総会 名古屋

2. 論文発表

Uesugi K, Hiasa Y, Koizumi Y, Hirooka M, et al. Wilms' tumor 1 gene modulates Fas-related death signals and anti-apoptotic functions in hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2013; 48:1069-80.

Takeji S, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin identified by P-11 and P-16 antibodies reflects prognosis for patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28:671-7.

Hiraoka A, Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Hiasa Y, et al. Importance of screening for synchronous malignant neoplasms in patients with hepatocellular carcinoma: impact of FDG PET/CT. Liver Int. 2013; 33:1085-91.

Watanabe T, Hiasa Y, Hirooka M, et al. Protein kinase R modulates c-Fos and c-Jun signaling to promote proliferation of hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. PLoS One. 2013; 8:e67750.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「SEP (splenic elasticity for portal hypertension) score」 特願 2011-130701

2. 実用新案登録

なし

肝硬変の画像的評価におけるEOB造影T1緩和時間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 教授

研究要旨

超音波エラストグラフィを用いた肝の硬さの指標であるLiver stiffness ratio (LSM)と肝特異性MRI造影剤で肝細胞に取り込まれるEOB造影剤による造影効果のT1緩和時間測定との比較を行い、どちらが肝生検で示された線維化の程度を識別する能力があるかをROC解析を用いて評価した。58人の患者でLSMとT1緩和時間が比較され、F3以上の線維化をF2以下と識別する能力は同等であるが、F2以上の線維化をF1以下の線維化と識別する能力は超音波エラストグラフィのLSMが造影後のT1緩和時間減衰率よりも高いということがわかった。

A. 研究目的

EOB造影MRIにおける造影前T1緩和時間、造影後のT1緩和時間減衰率、造影後のMR信号測定による肝筋肉比、超音波エラストグラフィのLiver stiffness ratio (LSM)の値を比較する。

B. 研究方法

8人の慢性肝疾患患者でEOB造影MRIと超音波エラストグラフィの両者が施行され、上記の4つのパラメータが比較された。検定にはROC解析を用いた。倫理面では大学のIRBに申請、了承された。患者からinformed consentを取得した。

C. 研究結果

F3以上の線維化をF2以下と識別する能力は造影後のT1緩和時間減衰率とLSMは同等（共にROC解析のAUCが0.83）であるが、F2以上の線維化をF1以下の線維化と識別する能力は超音波エラストグラフィのLSM（AUCが0.88）が造影後のT1緩和時間減衰率（AUCが0.72）よりも高いといことがわかった。

D. 考察

線維化F-stageが低い場合、EOB造影MRIにおけるT1緩和時間減衰率はOverlapがあるため、超音波エラストグラフィのLSMよりも識別能が低い。従って、F0-2レベルの線維化を識別するためにはT1緩和時間減衰率では不十分となる。造影前のT1緩和時間や造影後のMR信号測定による肝筋肉比と比べると、造影後のT1緩和時間減衰率は線維化の識別に優れており、F3以上の線維化をF2以下と識別する能力は超音波エラストグラフィのLSMと同等である。

E. 結論

F3以上の線維化をF2以下と識別するのであればEOB造影MRIにおけるT1緩和時間減衰率は超音波エラストグラフィのLSMと同等であるが、F2以上の線維化をF1以下の線維化と識別することにおいてLSMがT1緩和時間減衰率よりも優れている。

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. 論文発表

Okada M, Murakami T, Yada N, Numata K, Onoda M, Hyodo T, Inoue T, Ishii K, Kudo M.
Comparison between T1 relaxation time of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and liver stiffness measurement of US elastography in the evaluation of cirrhotic liver.
J Magn Reson Imaging 2013, in press

2. 学会発表

Okada M, Yada N, Onoda M, Kumano S, Kudo M, Murakami T.
Evaluation of Degree of Hepatic Fibrosis: Comparison T1 Mapping Technique of Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI with US Elastography.
2011,Nov-Dec:RSNA-Scientific Poster Session

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

C型慢性肝疾患における Real-time tissue elastography の有用性について

研究分担者 今中和穂 大阪府立成人病センター 肝胆膵内科

研究要旨 C型慢性肝疾患における Real-time tissue elastography (RTE)の有用性を検討した。対象はC型慢性肝疾患症例116例。RTEにてmean、SD、area、complexity、LFIを測定して肝線維化を評価し、各種臨床因子との関連をC型慢性肝疾患の病態別に解析した。C型慢性肝疾患の病態別の検討では、SVR群、CLD群、HCC群の順に血小板、PT、アルブミンは低下し、AST、ALT、APRI、FIB-4 indexは増加した。RTEパラメーターに関しては、SVR群、CLD群、HCC群の順にmeanは低下し、SD、area、complexity、LFIは増加する傾向を認めた。C型慢性肝疾患（CLD+HCC）51例におけるLFIと各種臨床因子との相関では、血小板、PT、アルブミンと負の相関、AST、ALT、APRI、FIB-4 indexと正の相関を示した。C型慢性肝炎においてRTEパラメーターは各種臨床因子と有意な相関があり、病態の進展とも強い関連を示していたことよりC型慢性肝疾患においてRTEの測定は臨床上有用と思われた。

A. 研究目的

慢性肝疾患の非侵襲的な肝線維化診断法の一つとしてRTEが報告されている。C型慢性肝疾患におけるRTEの有用性を検討した。

B. 研究方法

C型慢性肝疾患症例116例を対象とした。内訳は肝癌を合併しない慢性肝疾患（CLD）38例、肝癌合併慢性肝疾患（HCC）13例、過去のインターフェロン治療にてHCVが排除された（SVR）65例。RTEは藤本ら（肝臓2010；51：539）の方法に準じて右肋間より肝右葉を走査し、5種類のRTEパラメーター、すなわち歪み平均値（mean）、歪み標準偏差（SD）、硬化領域の面積率（area）、複雑度（complexity）ならびにLiver fibrosis index（LFI）を測定した。超音波診断装置はHIVISION900もしくはPreirus、探触子はEUP-L52（全て日立アロカメディカル社）を用いた。RTEにて評価された肝線維化と血液検査DATAならびにAPRI、FIB-4 index等の線維化マーカーの各種臨床因子との関連をC型慢性肝疾患の病態別に解析した。

（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

①C型慢性肝疾患（CLD+HCC）51例において、LFIと各種臨床因子との相関を調べたところ、血小板（ $r=-0.360$, $p=0.0089$ ）、PT（ $r=-0.328$, $p=0.0184$ ）、アルブミン（ $r=-0.347$, $p=0.0122$ ）、AST（ $r=0.524$, $p<0.0001$ ）、ALT

（ $r=0.427$, $p=0.0016$ ）、APRI（ $r=0.466$, $p=0.0005$ ）、FIB-4 index（ $r=0.483$, $p=0.0003$ ）と有意な相関を示した。②C型慢性肝疾患の病態別の検討では、SVR群、CLD群、HCC群の順に、血小板（ $p<0.0001$ ）、PT（ $p<0.0001$ ）、アルブミン（ $p<0.0001$ ）は低下し、AST（ $p<0.0001$ ）、ALT（ $p<0.0001$ ）、APRI（ $p<0.0001$ ）、FIB-4 index（ $p<0.0001$ ）は増加した。RTEパラメーターに関しては、SVR群、CLD群、HCC群と病態が進行するにつれてmean（ $p=0.0005$ ）は低下し、SD（ $p=0.0005$ ）、area（ $p=0.0004$ ）、complexity（ $p=0.0102$ ）、LFI（ $p=0.0003$ ）は増加する傾向を認めた。

D. 考察

C型慢性肝疾患において血液採取を伴う血液検査結果とRTEパラメーターが有意な相関を示したことによりこれまでよりも非侵襲的にかつ簡便に肝線維化が評価可能となり病態の評価もできる可能性が示唆された。

E. 結論

C型慢性肝疾患において、RTEパラメーターは各種臨床因子と有意な相関があり、病態の進展とも強い関連を示していた。以上よりC型慢性肝疾患においてRTEは臨床上有用であると思われた。

F. 研究発表

大川和良、今中和穂、他. C型慢性肝疾患における Real-time tissue elastography の有用性について. 日本超音波医学会内86回学術集会. 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働省科学研究費補助金事業研究班（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化部門）
平成25年度「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」
分担研究報告書

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-II

研究分担者 國土典宏 東京大学医学部肝胆膵外科、人工臓器移植外科 教授

研究要旨: 「Real-time Tissue Elastography[®]による肝線維化診断」を、「肝切除組織を用いた病理学的肝線維化診断」および「肝生検組織を用いた病理学的肝線維化診断」と比較し、Elastographyによる肝線維化診断が、肝生検組織を用いた病理学的肝線維化診断よりも肝切除組織を用いた病理学的肝線維化診断と強く相関していることを確認することで、Elastographyによる肝線維化診断が肝生検組織を用いた病理学的肝線維化診断よりも優れていることを証明する。

A. 研究目的

「Real-time Tissue Elastography[®]による肝線維化診断」が「肝生検組織を用いた病理学的肝線維化診断」よりも優れていることを証明する。

B. 研究方法

肝切除が予定されている患者の手術2週間以内に血液検査およびReal-time Tissue Elastographyを施行。肝切除時に肝生検を行い、肝切除組織および肝生検組織の病理標本を作成する。

Elastographyによる肝線維化診断を切除肝の病理診断および肝生検の組織診断と比較し、評価する。

（倫理面の配慮）

全手術対象患者は包括的同意書を得ており、また、非介入試験での予後調査である。

C. 研究結果

2013年7月16日に本学倫理委員会で承認。12月11日に当院病理科からの正式協力を得る。ただし、年間5例という制限を設けた。12月15日から26日までの間に肝切除2症例をentryしようとしたが、患者の同意を得ることができなかった。

D. 考察

患者への十分な説明を行い理解を得るように努めていく。2014年3月までに計5例の症例を登録する予定である。

E. 結論

症例を積み重ねて標本の結果について解析を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shindoh J, Hasegawa K, Matsuyama Y, Inoue Y, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Low hepatitis C viral load predicts better long-term outcomes in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma irrespective of serologic eradication of hepatitis C virus. J Clin Oncol 2013; 31:766-73.

2) Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Resection of segment VIII for hepatocellular

carcinoma. Br J Surg 2012; 99:1105-12.

- 3) Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, Tateishi R, Makuuchi M. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). Hepatol Res 2010; 40:851-2.
- 4) Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Ann Surg Oncol 2009; 16:2795-804.
- 5) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterol 2008; 134:1908-16.

2. 学会発表

- 1) 阪本良弘、大道清彦、山本訓史、三瀬祥弘、石沢武彰、金子順一、青木琢、長谷川潔、菅原寧彦、國土典宏. 非B非C肝に発生した肝細胞癌に対する肝切除後の長期成績—特にB型肝炎感染歴の意義について—第25回日本肝胆膵外科学会 平成25年6月12日—14日、栃木
- 2) 長谷川潔、青木琢、井上陽介、佐藤彰一、石沢武彰、高橋道郎、金子順一、阪本良弘、菅原寧彦、國土典宏. 肝臓外科におけるRCTエビデンス. 第67回日本消化器外科学会. 平成25年7月、富山

H. 知的所有権の出願・取得状況

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)
平成 25 年度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
分担研究報告書

Real-time Tissue ElastographyとFibroScanの線維化診断能についての研究

研究分担者 河田 則文 大阪市立大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨：2010年10月から2013年6月に大阪市立大学肝胆膵内科に入院され、同意の得られた997名の肝疾患症例に対して、Real-time Tissue ElastographyとFibroScanを1264検査を行った。血液検査・線維化indexとの比較では、各エラストグラフィとの相関関係は低かった。肝組織生検を施行した339例での軽度線維化と肝硬変における各診断能の比較ではFibroScanが高い診断能を示した。

共同研究者
森川浩安 大阪市立大学 肝胆膵内科
講師

表2 肝生検症例内訳

	*平均値
性別: 男性/女性	174/165
年齢	60±14歳(範囲 17-90)*
線維化ステージ (METAVIRスコア)	
F0	24
F1	124
F2	41
F3	13
F4 (以前に診断もしくは臨床診断例含む)	137
疾患群 (入院時病名・症例数)	
C型肝炎	155
非アルコール性脂肪性肝炎	29
B型肝炎	29
AIH/PBC	10
肝細胞癌	83
その他	33

A. 研究目的

肝臓エラストグラフィ検査は、肝疾患診療において、その診療の柱となりつつある。本研究では、Strain imagingの代表であるReal-time Tissue Elastography (以下RTE)とShear wave imagingの代表であるTransient Elastography (FibroScan, 以下FS)について、肝線維化診断におけるその有用性を検討するため血液検査所見・線維化index及び肝組織生検所見と比較検討した。

B. 研究方法

対象は2010年10月から2013年6月に当科に入院され、同意の得られた997症例の1264検査である。対象症例の詳細は表1に示す。

表1 対象症例

性別: 男性/女性	475/522
年齢	62±14歳(範囲 15-92)
疾患群 (入院時病名・症例数)	
肝細胞癌	305例
C型肝炎	258例
非アルコール性脂肪性肝炎	80例
B型肝炎	77例
肝硬変	58例
自己免疫性肝炎 (AIH)	36例
原発性胆汁性肝硬変 (PBC)	32例
血行異常	22例
アルコール性肝炎	20例
その他	109例

また、肝組織生検を施行した群の症例内訳と詳細を表2に示す。

RTE、FSの施行については既報 (Morikawa H, et al. J Gastroenterology 2011) のとおりに施行した。RTEについては、パラメータとして、相対的な歪みの平均値≒硬さの平均値: Meanと相対的な歪みの標準偏差≒硬さのばらつき: SD (standard deviation)と歪の小さい領域の面積≒硬い領域の面積: Areaを用いた。血液検査所見・線維化indexとして、血小板、プロトロンビン時間、アルブミン、AST/ALT ratio (AAR)、AST to platelet ratio index (APRI)、FIB-4を用いた。

〔倫理面への配慮〕

本研究において研究分担者、共同研究者が、所属研究機関の倫理委員会での承認のもと、倫理指針に沿った方法で取得した臨床データを用いた。本研究は、取得済みの画像データに対して匿名化による個人情報保護等に配慮して行っており、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

・RTE各パラメータとFSとの相関
図1に示すように、RTEパラメータのMean・AreaとFSに高い相関が認められた。

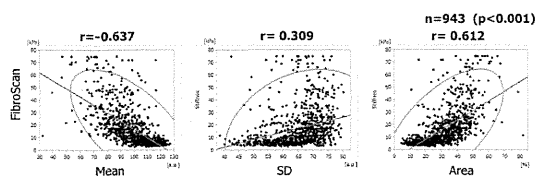


図 1. RTE パラメータと FS との相関

・血液検査、線維化 index との相関
 図 2.3 に示す。血液検査ではアルブミンとの相関が高い傾向を示した。また総じて index マーカーとの相関は低い相関であった。

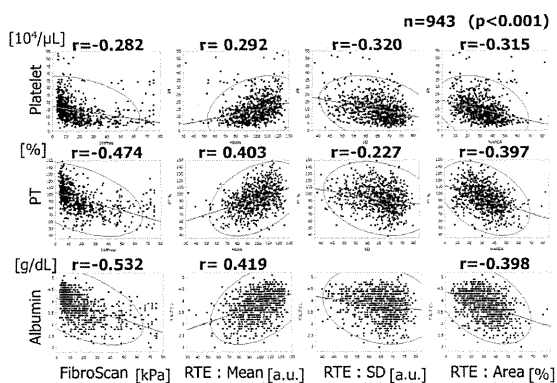


図 2. 血液データとの相関

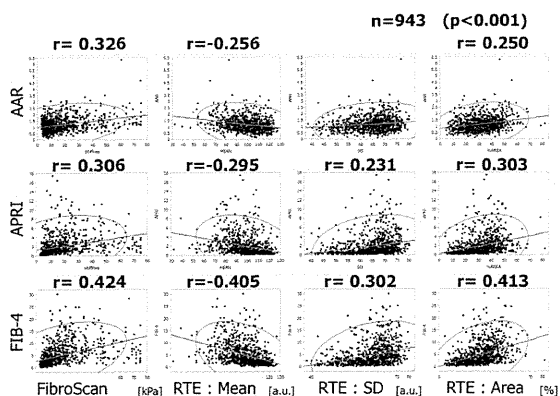
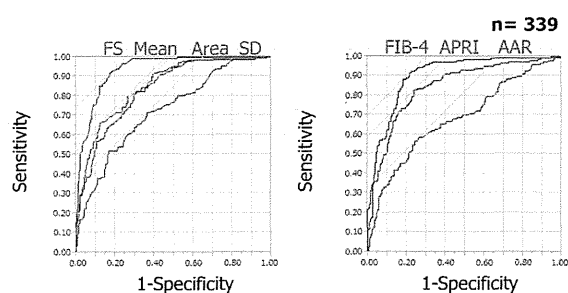


図 3. 線維化 index との相関

・肝組織生検結果における診断能比較
 軽度肝線維化診断能
 それぞれの area under the curve (AUC) は RTE の Mean 0.85, SD 0.72, Area 0.83 で FS 0.94, AAR 0.68, APRI 0.85, FIB-4 0.90 であった。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を図 4 に示す。

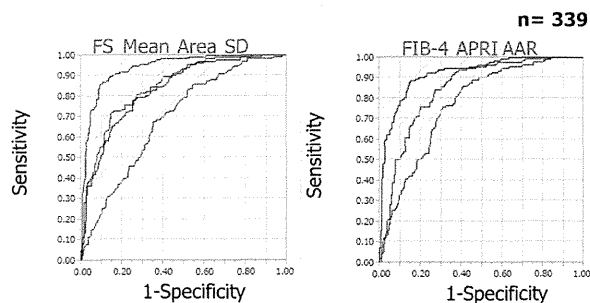


	Cut off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
FS	11.6	91.8%	82.7%	80.4%	92.9%
Mean	99.4	80.4%	73.8%	70.4%	82.9%
SD	67.1	71.6%	63.8%	60.5%	74.3%
Area	33.3	81.7%	70.1%	67.9%	83.2%
Cut off Sensitivity Specificity PPV NPV					
AAR	0.95	56.7%	75.7%	64.6%	69.2%
APRI	1.33	82.9%	76.3%	73.4%	85.0%
FIB4	3.47	91.8%	78.4%	77.1%	92.4%

図 4. ROC 曲線 (軽度肝線維化診断)

肝硬変診断能

それぞれの AUC は RTE の Mean 0.85, SD 0.70, Area 0.84 で FS 0.94, AAR 0.77, APRI 0.84, FIB-4 0.92 であった。ROC 曲線を図 5 に示す。



	Cut off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
FS	17.3	86.1%	90.5%	86.1%	90.5%
Mean	93.7	72.2%	85.1%	76.7%	81.9%
SD	67.2	67.8%	64.8%	56.7%	74.8%
Area	33.8	78.1%	74.7%	67.7%	83.4%
Cut off Sensitivity Specificity PPV NPV					
AAR	0.98	86.1%	59.2%	59.0%	86.2%
APRI	1.35	84.2%	73.0%	67.4%	87.4%
FIB4	3.79	88.7%	85.0%	79.7%	91.8%

図 5. ROC 曲線 (肝硬変診断)

D. 考察

我々の施設では、以前にC型肝炎例101例において、同様の解析を行っているが、その成績と比較して考察すると、FSとRTEの相関関係は症例数の増加や成因の多様化があっても向上していた。別原理であるものの肝臓の硬度を測定するという同一な方向性が影響していると考えられた。その反面、血液検査・線維化indexではその相関関係は低下しており、血液検査とよく相関する項目はなかった。

各診断能は、FSとFIB-4が総じて高く、RTEが劣っていた。しかしながら、各診断項目の軽度肝線維化と肝硬変のCut-off値は近似しており、本対象群に偏りがあることが示唆された。そのため本研究班の主題である多施設による大規模研究によるデータ解析がその診断能や有用性の判断においては重要であると考えられた。

E. 結論

FSとRTEの一部のパラメータに高い相関関係を認めた。血液検査所見とこれらエラストグラフィ間では、低い相関であった。本対象群においては、FSの軽度肝線維化と肝硬変診断能が高かったが、対象群の偏りも指摘でき、対象群の偏りを是正するには、今後、多施設で大規模な研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

日常臨床における超音波エラストグラフィ (RTE vs FibroScan) について 森川浩安, 打田佐和子, 河田則文 2013JDDW (東京)

A comparison of the diagnostic performance of Real time-tissue elastography as strain elastography with that of FibroScan as shear wave elastography. Morikawa H, Fujii M, Kobayashi S, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. American Association for the Study of Liver Diseases 64th Annual Meeting (Washington DC, アメリカ)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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 (FIBROELAST Trial)」

研究分担者 宮瀬 志保 くまもと森都総合病院 肝臓・消化器内科

研究要旨

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肝組織診断とその結果を比較し、Real-time Tissue Elastography®が肝線維化を推定出来るかどうかを症例を収集し検討する。

A. 研究目的

慢性肝疾患は、肝線維化が強くなるほど発癌リスクが高くなる。肝の線維化は、肝生検で調べるのが確定診断としては重要であるが、侵襲的でありサンプリング・エラーが生じる可能性もある。Real-time Tissue Elastography®は肝臓において心拍による歪み画像から肝線維化度の測定に有用である可能性が報告されており、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。

B. 研究方法

1. B型あるいはC型慢性肝炎および肝硬変患者で、肝生検あるいは肝切除術が予定される者に対して、FIBROELAST Trial の説明をし、参加するかどうか確認。
2. 患者より同意を取得できた場合には、参加登録を行う。
3. 血清マーカーの測定、Real-time Tissue Elastography®および FibroScan®を行った後、データを集計し解析。

ヘルシンキ宣言の趣旨に基づき、研究等の対象となる個人の権利擁護を配慮した。当臨床研究施設に個人識別情報管理者を置き、選択患者に対して独自の症例登録番号を付与され、個人情報（生年月日、性別は除く）はすべて番号で連結可能匿名化された。

症例登録番号を登録順に各患者へ付与され、症例登録番号のみを個人識別情報として管理した。研究等の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法とその範囲はヘルシンキ宣言に従い、インフォームド・コンセントの任にあたる者は当該研究に関与していない者が行った。

C. 研究結果

2012年5月より2013年まで35例のB型またはC型慢性肝炎および肝硬変患者に対し同意を得た上で線維化指数と肝生検およびReal-time Tissue Elastography®を行った。一部の観察不良例を除き、ほとんどの患者において肝生検との整合性を確認した。多施設共同研究にて多数の症例を収集し検討した。

D. 考察

Real-time Tissue Elastography®は肝の線維化を非侵襲的に診断する上で有用であるが、肝生検および肝線維化を予測する血清マーカーとの整合性においては更なる解析が必要と考えられる。

E. 結論

Real-time Tissue Elastography®は肝の線維化を非侵襲的に診断する上で有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

なし

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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
H25 分担研究報告書

肝硬変患者に対する SF-8 を QOL 指標とした
分岐鎖アミノ酸製配合顆粒有効性の検討

研究分担者 日高央 北里大学 消化器内科

研究要旨：肝硬変患者を対象にして、SF-8をQOL指標とした分岐鎖アミノ酸製配合顆粒の内服方法の違いを他施設協同にて検討し、一日3回毎食を内服する群に比べて、朝1包・眠前2包の内服方法が有効である事を確認した。

- A. 研究目的
分岐鎖アミノ酸製配合顆粒の内服方法の違いを他施設協同にて検討する。
- B. 研究方法
対象：非代償性 肝硬変患者が対象。
- 検討方法：SF-8をQOL指標とした分岐鎖アミノ酸製配合顆粒の内服方法の違いを他施設協同にて検討。
- （倫理面への配慮）
ヘルシンキ宣言、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」の遵守する。
- C. 研究結果
1日2回群でこむら返りが有意に改善した（ $P=0.014$ ）。QOLの検討でも一日3回毎食を内服する群に比べて、朝1包・眠前2包の内服方法が有効である事を確認した。
- D. 考察
一日3回毎食を内服する群に比べて、朝1包・眠前2包に内服する方が、肝硬変患者の生体に有効に作用する可能性が示唆された。
- E. 結論
分岐鎖アミノ酸製配合顆粒の内服は、一日3回毎食を内服する群に比べて、朝1包・眠前2包の内服方法が有効である。
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
J Gastroenterol. 2013;48:269-276.
2. 学会発表
第47回日本肝臓学会総会2011
日本肝臓学会雑誌Vol. 52
Supplement (1), A245
- H. 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

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

研究分担者 小川 力 高松赤十字病院 消化器内科・副部長

研究要旨

慢性肝炎および肝硬変患者において、肝臓癌の発癌と肝臓の線維化は重要な相関があり、様々な検査、肝生検の結果と比較した。上記の結果非侵襲的に行え、肝生検と相関する Real-time Tissue Elastography は今後重要な検査と考えられた

A. 研究目的

慢性肝炎患者を対象とした Real-time Tissue Elastography[®]による肝線維化の評価に関する検討

B. 研究方法

多施設共同試験にて発癌との関係、肝生検と Real-time Tissue Elastography との関係を実際の病理標本とも比較し検討した。なお他の肝炎、肝臓癌の治療で用いた組織検体も過去検討とし評価の対象とした。B型肝炎、C型肝炎、またはB型肝硬変、C型肝硬変での違いの検討も行い、また同じ超音波検査で行う造影超音波検査（ソナゾイド[®]エコー）との比較、肝臓癌に用いる新規抗癌剤であるソラフェニブ（ネクサバル[®]）との関係も可能な症例で検討した。

（倫理面への配慮）

肝生検の症例は、すべて当 study に関係なく線維化の評価が必要な症例であり、通所の日常診療で行う肝生検症例の検体を用いた評価であり、特に倫理面への配慮は不要の研究である

C. 研究結果

Real-time Tissue Elastography[®]の一つの指標である LF INDEX は肝生検、もしくは手術標本での肝臓の線維化を相関があると考えられた。また肝炎、肝硬変、肝臓癌患者さんの採血結果からの相関は、血小板などがよい指標となったが、AST、At等は症例により差があるものもあった。

D. 考察

造影超音波検査（ソナゾイドエコー）症例やソラフェニブ（ネクサバル[®]）症例は、担癌患者の割合が多く、ソナゾイド、ソラフェニブでの検討では線維化の進展している症例が多い傾向にあったが、これまで言われている通り血小板の低下症例が多く含まれ、LF INDEX の数値と相関することはその有用性が証明されたと考えられた。なお Real-time Tissue Elastography[®]腫瘍の硬さからの診断とソナゾイドでの診断はソナゾイドが有効であったが、線維化の評価には通常の観察ではソナゾイドは有効性が認められなかった。

E. 結論

肝臓癌の診断、治療効果判定での Real-time Tissue Elastography[®]の有用性にはまだ課題があるが、肝生検と違い、簡便に非侵襲的に行え、線維化の評価に有用な Real-time Tissue Elastography[®]の有用性は間違いなく、今後主流の検査になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

110508 第 104 回内科地方会：「造影超音波検査が有用であった AFP-L3 陽性の細胆管細胞癌の一例」

110626 第 95 回四国消化器病地方会（シンポジウム）「CT-Angio の普及を目指した新しい試み～ストレッチャーを用いない方法～」

110630 B 型肝炎 small seminor「B 型肝炎の最新治療～2011 年のイドラインに沿った最近の動向～」

110805 香川肝疾患カンファレンス「当院におけるソラフェニブが著効した 1 例」

110813 第 4 回 NBNC（香川病院ネットワークカンファレンス）「当院での進行肝細胞癌に対する取り組み」

110830 小豆島こころの健康講座「やはり気になるお酒と肝臓の関係」

- 111021 JDDW2011「新しいCT-Angio 検査の試み
～左橈骨穿刺で行う歩行および車イス
での移動～」
- 111027 香川肝疾患カンファレンス「当院におけ
る早期肝細胞癌の診断に対する取り組
みについて」
- 111029 ウイルス肝炎香川シンポジウム「核酸ア
ナログと発癌～県下 12 施設による集計
を元に～」
- 111117 第 6 回香川肝炎病院連携懇話会「B 型肝
炎・C 型肝炎の最新治療と病診連携～今
秋からのガイドラインの変更点～」
- 111126 第 96 回四国消化器病地方会「術前日帰り
血管造影 (CTHA/CTAP) を行った early
HCC の 1 例」
- 111202 香川肝疾患懇話会 (ミニレクチャー)「新
薬導入までの当院におけるインターフ
ェロンの治療成績」
- 111220 ミリプラチンフォーラム「当院でのミリ
プラチンの使用経験」
- 111228 東四国ベアネットカンファレンス「肝切
除標本からみた HCC の術前診断の比
較～CE-US、CT-Angio、EOB-MRI
～」
- 111228 第 5 回 NBNC (香川病院ネットワーク
カンファレンス)「当院における肝疾患
診療の新しい試み」
- 120112 高松赤十字病院内科病診連携 「B 型
肝炎・C 型肝炎の最新治療と病診連携～
今冬からのガイドラインの変更点～」
- 120121 第 5 回四国肝疾患カンファ 特定使用成
績調査「リーバクト®配合顆粒特定使用
成績調査 香川県解析データについて」
- 120125 高松 10 人会 B 型肝炎勉強会 「B 型
肝炎の最新治療～2011 年のガイドラ
インに沿った最近の動向～」
- 120128 第 18 回肝血流動態イメージング研究会
「CE-US,CT-Angio,EOB-MRI と病理
の比較～術前診断が 2cm 以下の肝切除
症例～」
- 120204 腹部造影超音波フォーラム 2011
「Nodule in Nodule を含めた 2cm 未満
の HCC に対するソナゾイド造影 (外科
切除標本との比較)」
- 120323 高松 10 人会 第 117 回例会 「C 型肝
炎 最新のガイドライン～新薬承認後
の治療～」
- 120420 平成 24 年度 第 1 回工藤班班会議：症
例検討会 「SILIUS STUDY(症例番
号：SL3-4-62) ～脳出血症例の報告～」
- 120508 第 1 回香川肝がん分子標的治療研究会～
安全性の報告～
- 120513 ACUCI2011 「 Usefulness of
contrast-enhanced(CE) ultrasound
for preoperative detection of small
hepatocellular carcinoma within
2cm」
- 120607 第 48 回肝臓学会総会_金沢 「外科切除
標本からの 2cm 以下の HCC に対する
CE-US,動注 CT,EOB-MRI の術前診断
の比較、検討」
- 120608 肝臓病学会総会_外来 IFN 「当院におけ
る外来導入での IFN 治療の成績」
- 120616 第 6 回 肝がん分子標的治療研究会
「Dynamic CT では CR 判定のソラフェ
ニブ投与 2 症例の CTHA での評価」
- 120701 第 97 回日本消化器病学会四国支部例会
「Dynamic CT では CR 判定のソラフェ
ニブ投与 2 症例 ソナゾイド造影
US,CT-Angio,EOB-MRI での評価」
- 120722 第 48 回肝癌研究会_N in N 「ソナゾイ
ド US による nodule in nodule pattern
の HCC の診断」
- 120731 第 125 回 高松 10 人会 B 型肝炎勉強
会 「B 型肝炎の再活性化 (de novo 肝
炎)」免疫抑制・化学療法により発症す
る B 型肝炎の対策ガイドライン
- 120811 東四国ベアネットカンファレンス 「当
院におけるインターフェロン治療の現
状-3 剤併用療法を含めて-

- 120820 BLOCK 「日赤での BOLCK STUDY に向けた現状について」
- 120828 3 剤併用療法を考える会 「当院における 3 剤併用療法における貧血の推移」
- 120908 日本超音波医学界_第 48 回中国地方会学術集会ランチョンセミナー 「肝臓を中心とした腹部エコーの最先端～LOGIQ が創り出す誰でも簡単にわかる US と CT、MRI とのフュージョン～」
- 120928 第 15 回ウイルス肝炎香川シンポジウム 「香川県内における肝硬変の疫学～県下 9 施設による集計を元に～」
- 121010 第 20 回 JDDW_神戸 「2cm 以下の HCC に対するソナゾイド造影（外科切除標本との比較）」
- 121017 第 127 回 高松 10 人会 「新しい造影超音波検査」～ソナゾイドの使用経験～
- 121026 香川肝疾患セミナー 「ナビゲーションシステム(V-NAVI)を用いた肝腫瘍の同定と腹部エコーの教育システム」
- 121030 第 50 回香川肝臓シンポジウム 「超音波造影剤(ソナゾイド)を用いた肝腫瘍の診断」
- 121105 肝炎治療戦略を考える会 「当院における副作用の少ない IFN- β の使用経験」
- 121108 ASUFM2012 「REAL-TIME IMAGE FUSION TECHNIQUE FOR DETECTION OF SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH CONTRAST-ENHANCED ULTRASONOGRAPHY USING THE NEW AGENT SONAZOID」
- 121120 C 型肝炎治療 UPDATA 「当院における 3 剤併用治療法の実際～女性患者を中心に～」
- 121130 肝疾患懇話会 「診断に苦慮した肝腫瘍の一例」
- 121228 KBNC_造影 US 「当院での造影超音波検査の取り組み」
- 130216 第 6 回中四国肝癌凝固療法研究会 「RFA 治療法の過去と現在」高松赤十字病院での現状
- 130322 第 99 回消化器病総会_鹿児島 「ナビゲーションシステムと超音波造影剤を用いた腹部超音波検査の指導体制の確立に向けて」
- 130502 WFUMB2013 「THE EPOCH METHOD OF DEFECT RE-PERFUSION IMAGING TO DIAGNOSE SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH NEW SECOND CONTRAST AGENT SONAZOID」
- 130524 日本超音波医学会_第86回学術集会 「Defect RE-Perfusion Imaging による新しいHCC の診断方法とその教育システム」
- 130613 病診連携「一般内科で必要な肝疾患のガイドラインと最近の知見」
- 130615 第38回日本超音波検査学会学術集会 「C EUSのDefect Re-Perfusion Imagingの有用症例の検討」
- 130622 第8回肝がん分子標的治療研究会 「香川県下におけるネクサバルの使用経験～開始容量と動注先行、副作用の検討～」
- 130630 第99回消化器病学会四国支部例会 合同シンポジウム 「Navigation systemおよび仮想超音波ソフト(VINCENT)を用いた15mm以下の肝腫瘍の超音波診断の有用性」
- 130702 第2回香川肝癌分子標的治療研究会 「香川県下におけるネクサバルの使用経験」
- 130710 肝動注療法研究会 「PVTT、肝静脈浸潤を認めた20mmの乏血性腫瘍～今後の治療方針の相談も含めて～」
- 130712 第49回日本肝癌研究会 「VINCENTの仮想超音波システムを用いたHCCの診断およびRFA治療～ナビゲーションシステムとの比較～」
- 130810 NBNC 「当院での造影超音波検査工夫」
- 130926 モーニングセミナー 「肝胆膵のガイドライン」
- 130928 第 8 回肝癌治療シミュレーション研究会 「RFA における仮想超音波を用いた穿刺ラインと範囲の術前予想」

131005 超音波医学会第 23 回四国地方会_荒澤 Dr「ソナゾイド造影超音波検査が診断に有用であった肝血管筋脂肪腫の 1 例」	H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 1. 特許取得 なし
131006 香川県医師会_荒澤 Dr「当院におけるソナゾイド®造影超音波検査の現状」	2. 実用新案登録 なし
131020 ACUCI2013 「THE EPOCH-MAKING METHOD, DEFECT RE-PURFUSION IMAGING TO DIAGNOSE SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH NEW SECOND CONTRAST AGENT SONAZOID」	3. その他 なし
131114 香川県放射線技師学術セミナー「肝の CT、MRI 読影のポイント～エコーも含めて～」	
131118 肝炎治療戦略を考える会「当院における副作用の少ない IFN-β の使用経験～精神疾患患者に対する IFN-β の使用経験～」	
131123 第 100 回消化器病学会四国支部例会「侵襲の少ない左橈骨穿刺による Angio-CT と仮想超音波の組み合わせによる新しい RFA 前シミュレーション方法」	
131124 第 5 回専門医セミナー「肝腫瘍の一例」	
131201 第 109 回内科地方会「当院におけるソナゾイド®造影超音波検査の現状」	
131201 第 109 回内科地方会「当院での IFN-β の使用経験」	
131228 KBNC「15mm 以下の肝腫瘍の診断の工夫」	
140109 近畿GUT CLUB「当院における肝疾患診療の実態について」	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

H23-25 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	超音波画像の原理と特徴	遠藤啓吾	図解診療放射線技術実践ガイド、断層撮影へのアプローチ	文光堂	東京	2013	59-65
椎名 毅	肝画像解析—超音波エラストグラフィ)	藤田広志	実践医用画像解析ハンドブック	オーム社	東京	2012	452-458
Norihiro Kokudo, Takeshi Ishizawa	History and Basic Technique of Fluorescence Imaging for Hepatobiliary-Pancreatic Surgery	Norihiro Kokudo, Takeshi Ishizawa	Fluorescent Imaging/Treatment of Hepatobiliary and Pancreatic Disease	KARGER	Basel (Switzerland)	2013	1-9

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
Hasegawa k, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, Kudo M, 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	259	166-170	2014
Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M for the Liver Cancer Study Group of Japan	Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact.	Ann Surg	259	336-345	2014
Cheng AL, Amarapurkar D, Chao Y, Chen PJ, Geschwind JF, Goh KL, Han KH, Kudo M, Lee HC, Lee RC, Lesmana LA, Lim HY, Paik SW, Poon RT, Tan CK, Tanwandee T, Teng G, Park JW	Re-evaluating transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: consensus recommendations and review by an international expert panel.	Liver Int	34	174-183	2014

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			2014 (epub ahead of print)
Kim SR, Kondo F, Otono Y, Imoto S, Ando K, Hirakawa M, Fukuda K, Sakaki M, Kim SK, Komaki T, Tsuchida S, Kobayashi S, Matsuoka T, <u>Kudo M</u>	A serum amyloid A and C-reactive protein positive nodule in alcoholic liver cirrhosis, hard to make definite diagnosis.	Hepatol Res			2014 (epub ahead of print)
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.	Ann Surg			2014 (epub ahead of print)
Ikeda N, Imanishi H, Aizawa N, Tanaka H, Iwata Y, Enomoto H, Siato M, Iijima H, Iimuro Y, Fujimoto J, Yamamoto S, Hirota S, <u>Kudo M</u> , Arii S, Nishiguchi S	Nationwide survey in Japan regarding splenectomy/partial splenic embolization for interferon treatment targeting hepatitis C virus-related chronic liver disease in patients with low platelet count.	Hepato Res			2014 (epub ahead of print)
<u>Kudo M</u> , Arizumi T, Ueshima K	ART score for repeated transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatology			2014 (epub ahead of print)
Okada M, <u>Murakami T</u> , Yada N, Numata K, Onoda M, Hyodo T, Inoue T, Ishii K, <u>Kudo M</u>	Comparison between T1 relaxation time of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and liver stiffness measurement of US elastography in the evaluation of cirrhotic liver.	J Magn Reson Imaging			2014 (epub ahead of print)
Ogawa K, Fukunaga K, Takeuchi T, Kawagishi N, Ubara Y, <u>Kudo M</u> , Ohkohchi N	Current treatment status of polycystic liver disease in Japan.	Hepatol Res			2014 (epub ahead of print)
Hatanaka K, Minami Y, <u>Kudo M</u> , Inoue T, Chung H, Haji S	The gross classification of hepatocellular carcinoma: usefulness of contrast-enhanced US.	J Clin Ultrasound			2014 (in press)