

Table 1

		Total (N=240)	Non-cirrhosis (N=242)	Cirrhosis (F4) (N=44)	p value
<i>General background</i>					
Gender	Male	208 (72.7%)	178 (73.6%)	30 (68.2%)	0.47
	Female	78 (27.3%)	64 (26.4%)	14 (31.8%)	
Age	yr	67 ± 11	66 ± 11	67 ± 9	0.82
BMI	kg/m ²	22.5 ± 3.6	22.3 ± 3.3	23.5 ± 4.4	0.18
Tumor origin	Primary	184 (64.3%)	140 (57.9%)	44 (100.0%)	<0.01
	Metastatic	102 (35.7%)	102 (42.1%)	0 (0.0%)	
Child-Pugh score		5.4 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.8 ± 0.8	<0.01
MELD score		7.5 ± 1.6	7.3 ± 1.6	8.3 ± 1.3	<0.01
<i>Routine blood examination</i>					
Platelet count	× 10 ⁹ /L	168 ± 67	179 ± 65	114 ± 44	<0.01
PT-INR		1.05 ± 0.09	1.04 ± 0.09	1.13 ± 0.07	<0.01
Total bilirubin	mg/dL	0.85 ± 0.35	0.81 ± 0.32	1.04 ± 0.44	<0.01
Alanine transaminase	IU/L	34 ± 36	31 ± 36	47 ± 32	<0.01
Gamma-glutamyl transpeptidase	IU/L	89 ± 112	85 ± 111	108 ± 117	0.10
Albumin	g/dL	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4	3.6 ± 0.5	<0.01
Total bile acid	μmol/L	14 ± 17	12 ± 15	25 ± 24	<0.01
Ammonia	μg/dL	43 ± 17	41 ± 15	52 ± 22	<0.01
<i>Quantitative functional test</i>					
KiCC		0.14 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.11 ± 0.04	<0.01
<i>Liver stiffness</i>					
SWV	m/s	1.64 ± 0.71	1.46 ± 0.49	2.63 ± 0.88	<0.01
<i>Fibrosis markers</i>					
Hyaluronic acid	ng/mL	139 ± 410	89 ± 103	373 ± 922	<0.01
Type 4 collagen	ng/mL	5.3 ± 2.5	4.7 ± 1.6	7.7 ± 4.1	<0.01
APRI		0.97 ± 1.86	0.80 ± 1.87	1.85 ± 1.54	<0.01
FIB4 index		3.4 ± 3.0	2.9 ± 2.5	5.7 ± 4	<0.01
<i>Surgical factors</i>					
Remnant liver volume		0.77 ± 0.20	0.75 ± 0.2	0.88 ± 0.12	<0.01
Surgical time	min	404 ± 162	404 ± 166	403 ± 142	0.54
Surgical blood loss	g	946 ± 1265	921 ± 1243	1080 ± 1387	0.98

Figure 1

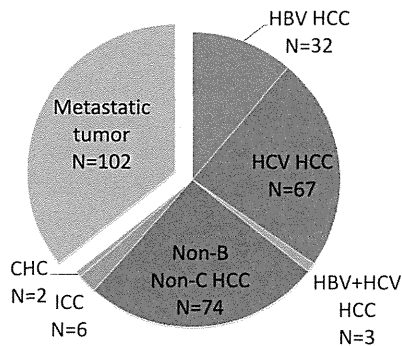
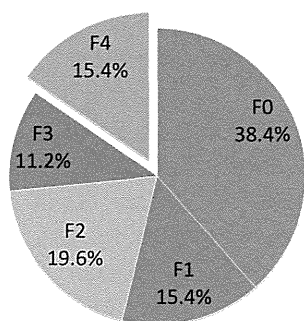


Figure 2



2. 肝切除症例における肝硬変患者の臨床的特徴

同じく Table 1 において、病理学的肝硬変診断例 (F4) と非肝硬変症例 (F0 to F3) の臨床的特徴の比較を示す。肝硬変 44 例はすべてが肝細胞癌症例であった (B 型肝炎肝癌: 6 例,

C 型肝炎肝癌: 26 例, B 型+C 型肝炎肝癌: 3 例, 非 B 非 C 型肝炎肝癌: 9 例)。一般血液検査項目と ICG 負荷試験の肝機能指標において、肝硬変症例では肝障害の進行と肝予備能の低下を示す所見を認めた。また、肝硬度指標である SWV とその他各種線維化指標においても、肝硬変症例では有意に線維化の進展を示唆する結果であった。手術因子では、肝硬変症例は残肝割合が大きい傾向にあり、術前の肝予備能低下を反映したものと考えられる。一方、手術時間や出血量において肝硬変の有無による有意差は認めなかった。

3. 肝線維化予測における肝硬度の有用性

SWV の値は線維化の stage 毎と良い相関を示した (Figure 3)。切除肝の病理学的肝線維化の予測における各術前因子の有用性について、receiver operating characteristic (ROC) curve による解析にて検証を行った。各術前因子の肝硬変 (F4) 診断における area under ROC curve (AUROC) の値を Table 2 に示す。SWV は AUROC: 0.88 と高い予測の正確性を示し、病理学的肝硬変の診断において検討した術前因子の中で最も優れた指標であった。さらに、肝線維化 stage 別の予測において、SWV とその他有用とされる線維化指標であるヒアルロン酸、4 型コラーゲン、APRI、FIB4 index とを比較した (Table 3) ところ、いずれの stage においても、SWV は他の線維化指標よりも高い AUROC を示した、とりわけ F4 の予測においてはより高い診断能を有することが分かった。

Figure 3

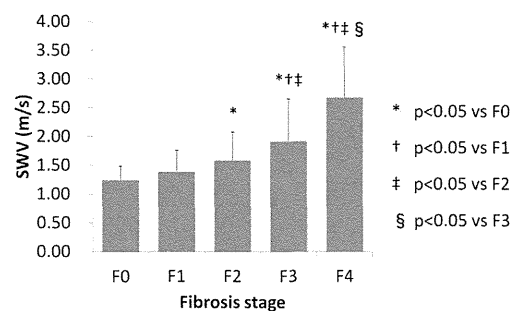


Table 2

	AUROC	95% CI	Cut off value	Sensitivity	Specificity
<i>Routine blood test</i>					
Platelet count	0.81	(0.73 - 0.87)	159 x10 ⁹ /L	0.90	0.59
PT-INR	0.82	(0.75 - 0.87)	1.06	0.86	0.67
Total bilirubin	0.69	(0.59 - 0.77)	1.00 mg/dL	0.55	0.77
Alanine transaminase	0.73	(0.63 - 0.80)	37 IU/L	0.69	0.77
Gamma-glutamyl transpeptidase	0.59	(0.49 - 0.68)	48 IU/L	0.64	0.50
Albumin	0.67	(0.57 - 0.76)	3.7 g/dL	0.69	0.60
Total bile acid	0.74	(0.66 - 0.82)	12 μmol/L	0.71	0.72
Ammonia	0.66	(0.56 - 0.75)	42 μg/dL	0.71	0.57
<i>Quantitative functional test</i>					
KICG	0.76	(0.66 - 0.83)	0.12	0.66	0.77
<i>Liver stiffness</i>					
SWV	0.88	(0.81 - 0.93)	1.65 m/s	0.86	0.79
<i>Fibrosis marker</i>					
Hyaluronic acid	0.81	(0.73 - 0.88)	111 ng/mL	0.71	0.79
Type 4 collagen	0.83	(0.75 - 0.89)	5.4 ng/mL	0.78	0.77
APRI	0.81	(0.74 - 0.87)	0.92	0.69	0.80
FIB4 index	0.79	(0.72 - 0.86)	2.6	0.86	0.60

Table 3

	Stage ≥F2		Stage ≥F3		Stage ≥F4	
	AUROC	(95% CI)	AUROC	(95% CI)	AUROC	(95% CI)
SWV	0.81	(0.75 - 0.85)	0.84	(0.78 - 0.89)	0.88	(0.81 - 0.93)
Hyaluronic acid	0.71	(0.64 - 0.77)	0.79	(0.72 - 0.85)	0.81	(0.73 - 0.88)
Type 4 collagen	0.71	(0.64 - 0.77)	0.81	(0.74 - 0.86)	0.83	(0.75 - 0.89)
APRI	0.79	(0.73 - 0.84)	0.84	(0.78 - 0.89)	0.81	(0.74 - 0.87)
FIB4 index	0.76	(0.69 - 0.81)	0.80	(0.73 - 0.86)	0.79	(0.72 - 0.86)

D. 考察

ARFI を用いて測定した肝硬度指標 SWV は、切除肝標本における肝線維化進展の程度を正確に反映し、他の術前肝機能因子や線維化マーカーよりも優れた指標であることが分かった。今後、本研究の結果を踏まえて、肝予備能指標としての肝硬度と手術成績との関連性を検証することで、肝切除術の安全性向上を目的とした新たな手術適応基準の探究を目標としたい。

E. 結論

ARFI を用いて測定した肝硬度指標 SWV は、肝切除対象症例における術前の肝線維化診断に有用である。

F. 健康危険情報

別記参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koyama Y, Taura K, Hatano E, Tanabe K, Yamamoto G, Nakamura K, Yamanaka K, Kitamura K, Narita M, Nagata H,

Yanagida A, Iida T, Iwaisako K, Fujinawa H, Uemoto S. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatology Res.* 44(6):663-677, 2014.

- 2) Iwaisako K, Taura K, Koyama Y, Takemoto K, Asagiri M. Strategies to Detect Hepatic Myofibroblasts in Liver Cirrhosis of Different Etiologies. *Curr Pathobiol Rep.* 2(4):209-215, 2014.
- 3) Nakamura K, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Okuno M, Koyama Y, Narita M, Seo S, Taura K, Uemoto S. Soluble thrombomodulin attenuates sinusoidal obstruction syndrome in rat through suppression of high mobility group box 1. *Liver Int.* 34(10):1473-87, 2014.
- 4) Toriguchi K, Hatano E, Tanabe K, Takemoto K, Nakamura K, Koyama Y, Seo S, Taura K, Uemoto S. Attenuation of steatohepatitis, fibrosis, and carcinogenesis in mice fed a methionine-choline deficient diet by CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein deficiency. *J Gastroenterol Hepatol.* 29(5):1109-18, 2014.
- 5) Toriguchi K, Hatano E, Sakurai T, Seo S, Taura K, Uemoto S. Laparoscopic Liver Resection in Obese Patients. *World J Surg.* in press.
- 6) Takemoto K, Hatano E, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Matsumura K, Zaima M, Toriguchi K, Tanabe K, Kitamura K, Seo S, Taura K, Endo K, Uemoto S, Higashi T. Assessment of [(18)F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor. *Ann Nucl Med.* 28(4):371-80, 2014.
- 7) Takemoto K, Hatano E, Iwaisako K, Takeiri M, Noma N, Ohmae S, Toriguchi K, Tanabe K, Tanaka H, Seo S, Taura K,

- Machida K, Takeda N, Saji S, Uemoto S, Asagiri M. Necrostatin-1 protects against reactive oxygen species (ROS)-induced hepatotoxicity in acetaminophen-induced acute liver failure. *FEBS Open Bio.* 6;4:777-87, 2014.
- 8) Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, Tanaka S, Taura K, Uemoto S. The impact of posthepatectomy liver failure on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 38(1):150-8, 2014.
- 9) Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, Sato M, Yamamoto G, Kasai Y, Okamoto T, Okuno M, Taura K, Fukumoto K, Ueno K, Uemoto S. Hepatoprotective effect by pretreatment with olprinone in a swine partial hepatectomy model. *Liver Transpl.* 20(7):838-4, 2014.
- 10) Okuno M, Hatano E, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Nakajima A, Yazawa T, Furuyama H, Kawamoto H, Yagi S, Nishitai R, Fujikawa T, Arimoto A, Zaima M, Yoshimura T, Terajima H, Kaihara S, Manaka D, Tanaka A, Uemoto S. Indication for neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal liver metastases based on a nomogram that predicts disease-free survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 21(12):881-8, 2014.
- 11) Okuno M, Hatano E, Nakamura K, Miyagawa-Hayashino A, Kasai Y, Nishio T, Seo S, Taura K, Uemoto S. Regorafenib suppresses sinusoidal obstruction syndrome in rats. *J Surg Res.* 193(2):693-703, 2015.
- 12) Nishio T, Hatano E, Sakurai T, Taura K, Okuno M, Kasai Y, Seo S, Yasuchika K, Mori A, Kaido T, Uemoto S. Impact of Hepatic Steatosis on Disease-Free Survival in Patients with Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol.* in press.
- 13) Kasai Y, Hatano E, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Tumor Thrombus: Surgical Outcomes and the Prognostic Impact of Concomitant Major Vascular Invasion. *World J Surg.* in press.
- 14) Ishii T, Hatano E, Taura K, Mizuno T, Kawai T, Fukudo M, Katsura T, Uemoto S. Sorafenib in a hepatocellular carcinoma patient with end-stage renal failure: A pharmacokinetic study. *Hepatol Res.* 44(6):685-8, 2014.
- 15) Ishii T, Hatano E, Yasuchika K, Taura K, Seo S, Uemoto S. High risk of lung metastasis after resection of hepatocellular carcinoma more than 7 cm in diameter. *Surg Today.* 44(10):1900-5, 2014.
- 16) 田浦 康二朗, 波多野 悦朗, 安近 健太郎, 瀬尾 智, 上本 伸二. 肝細胞癌の肝静脈・下大静脈腫瘍栓. *臨床外科.* 69(8):912-9, 2014.
2. 学会発表
- 1) Taura K, et al. Liver Stiffness Measurement Predicts Posthepatectomy Liver Failure (PHLF). 9th Annual Sugical Congress. Feb 4-6, 2014. San Diego.
- 2) Tanabe K, Taura K, et al. Migration of splenic lymphocytes promotes fibrotic response in the liver through modification of T helper cytokine balance. 9th Annual Sugical Congress. Feb 4-6, 2014. San Diego.
- 3) Yamamoto G, Taura K, et al. Liver stiffness measurement predicts posthepatectomy liver failure. AASLD The Liver Meeting 2014. Nov 7-11, 2014. Boston.
- 4) 田浦 康二朗 ほか. 肝静脈根部大型肝癌に対する肝切除術式. 第114回日本外科学会総会. 2014年4月3日-5日. 京都.
- 5) 田浦 康二朗 ほか. 肝臓外科における3Dシミュレーション画像の進歩. 第50回

肝癌研究会. 2014年6月5日-6日. 京都

- 6) 田浦 康二郎 ほか. Development of a virtual liver resection program with deformation of the cutting plane. 第26回 肝胆膵外科学会. 2014年6月11日-13日. 和歌山.
- 7) 田浦 康二郎 ほか. 血小板数と肝硬度による新しい肝切除術リスク評価. 第69回 日本消化器外科学会. 2014年7月16日-18日. 福島.
- 8) 田浦 康二郎 ほか. acoustic radio force impulse (ARFI) による肝切除後肝不全のリスク評価. 第9回 肝癌治療シミュレーション研究会. 2014年9月27日.

大阪.

- 9) 田邊 和孝, 田浦 康二郎 ほか. 脾臓摘出術は肝臓における Th1/Th2 サイトカインバランスの変化を介して肝線維化を抑制する. 第114回 日本外科学会総会. 2014年4月3日-5日. 京都.
- 10) 西尾 太宏, 田浦 康二郎 ほか. 肝硬度と血小板数を基軸とした肝切除術後肝不全の予測 ~ICG に勝る術前肝機能評価因子の探究. 第114回 日本外科学会総会. 2014年4月3日-5日. 京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし.

委託業務成果報告

慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための
非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究

近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門 主任教授 村上卓道

研究要旨

慢性ウイルス性肝疾患における非侵襲的な線維化評価法の一つとして、CTによる線維化評価を試みた。

A. 研究目的

肝線維化診断は肝生検がゴールドスタンダードとされているが、侵襲的検査であり頻回には施行できない。また、検体の少なさからサンプリングエラーの問題が存在する。このため、非侵襲的で客観的に肝全体を評価可能な画像での線維化診断法の確立が望まれる。今回、我々はdual-energy CTを用いた造影CTを撮影し、得られたデータによる肝線維化評価の可能性について検討した。

B. 研究方法

48人の慢性肝疾患患者に対してdual-energy CTを用いてダイナミック造影CTを撮影し、residual ratioという指標を定義して、肝線維化ステージとの相関を調べた。線維化はCT撮影の2ヶ月以内に行われた肝生検を指標として用いた。Residual ratioとは、「門脈相から平衡相にかけてヨードが残存する割合」を数値化したものであり、ヨードの変化はdual-energy CTから作成されるヨードマップを用いて計測を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は院内の倫理委員会の承認を得て、全ての患者に対して書面による同意を得ている。

C. 研究結果

Residual ratioは肝線維化スコア(METAVIR score)と良好に相関し(0.77)、各ステージをわけるROC解析曲線下面積はF1以上で0.858(residual ratio: 0.699)、F2以上で0.915(residual ratio: 0.722)、F3以上で0.863(residual ratio: 0.723)、F4以上で0.941(residual ratio: 0.770)であった。

D. 結論

Dual-energy CTを用いたダイナミック造影CTにより作成したヨードマップで、肝の線維化評価の可能性が示された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2014年10月30日から11月5日にかけて米国シカゴで開催された北米放射線学会(RSNA 2014)においてポスター発表を行った。

G. 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

Numerical value analysis

Rate of residual iodine density from 2nd phase to 3rd phase is represented by the formula

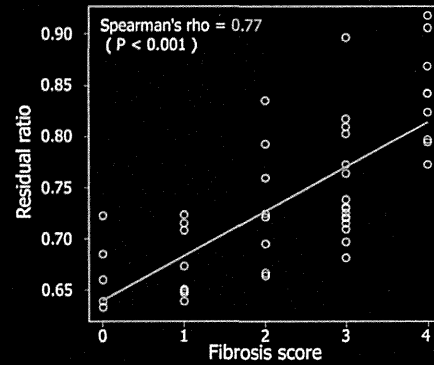
$$\frac{I_3 - I_0}{I_2 - I_0}$$

* I_0 : Iodine density of plain CT
 I_2 : Iodine density of 2nd phase
 I_3 : Iodine density of 3rd phase

We defined this formula as "Residual ratio".

$$\text{Residual ratio} = \frac{I_3 - I_0}{I_2 - I_0}$$

Results



AUC	Fibrosis Score			
	≥ F1	≥ F2	≥ F3	F4
Dual-energy CT Iodine density image (this study)	0.86	0.92	0.86	0.94
US elastography *1 Transient Elastography (standard probe)	NA	0.88	0.89	0.91
MR elastography *2 1.5-T MR system	0.92	0.98	0.99	0.95

AUC = area under the ROC curve
NA = not applicable

*1 Cassinotto C, et al. *Radiology*. 2013, 269: 283-292.
*2 Wang I, et al. *AJR*. 2011, 196: 553-561.

Cutoff and Performance Values of Residual Ratio in Staging of Liver Fibrosis

Diagnostic Indicator	Fibrosis Score			
	≥ F1	≥ F2	≥ F3	F4
Residual ratio Cutoff value	0.699	0.722	0.723	0.770
Sensitivity(%)	81 (35/43)	69 (24/35)	77 (20/26)	100 (10/10)
Specificity(%)	80 (4/5)	100 (13/13)	86 (19/22)	82 (31/38)
AUC	0.858	0.915	0.863	0.941

AUC = area under the ROC curve

委託業務成果報告

Virtual Touch Tissue Quantification を用いた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療後の肝線維化変化の評価に関する研究

玉井 秀幸 和歌山県立医科大学第二内科講師

研究要旨

C 型慢性肝炎症例においてインターフェロン (IFN) による抗ウイルス療法により肝線維化が改善することが知られている。IFN 治療前後の肝硬度変化の評価における Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ) の有用性について血清線維化マーカーと比較検討した。ウイルス持続陰性化 (SVR) 例において、Vs 値は治療前後で 1.48 ± 0.73 m/s から 1.07 ± 0.20 m/s へと有意に低下した ($p < 0.05$)。非 SVR 例では、Vs 値は 1.58 ± 0.49 m/s から 1.55 ± 0.42 m/s と有意な低下を認めず、Vs 値の変化との乖離が認められた。VTQ による肝硬度測定は、血清線維化マーカーよりも IFN 治療後の線維化評価に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎症例においてインターフェロン (IFN) による抗ウイルス療法により肝線維化が改善することが知られている。一方、Push Pulse の送信により発生するせん断弾性波の速度 (shear wave velocity: Vs) の測定により組織の硬度を定量化する Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ) は非侵襲的に肝線維化を定量化可能である。今回我々は、IFN 治療前後の肝硬度変化の評価における VTQ の有用性について血清線維化マーカーと比較検討した。

B. 研究方法

2010年3月から2012年6月までIFN治療前と治療終了1年後にVTQを測定し肝硬度の変化を評価したC型慢性肝炎25例を対象とした。平均年齢 60.4 ± 13.4 歳。男性9例、女性16例。F0: 3例、F1: 2例、F2: 6例、F3: 3例、F4: 5例。ウイルス持続陰性化 (SVR) 19例、非SVR 6例。使用機種は持田シーメンス社 Acuson S2000。Vs値は、右肋間走査で肝右葉の肝表から2cmの部位にROIを設定し、10回測定値の平均値を用いた。治療前後のVs値、血小板数、IV型コラーゲン7S値、ヒアルロン酸値を比較検討した。(倫理面への配慮)

研究実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮した。本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。本試験への参加により、高まる危険や不利益はないと考えられた。

C. 研究結果

SVR例において、Vs値は治療前後で 1.48 ± 0.73 m/sから 1.07 ± 0.20 m/sへと有意に低下した ($p < 0.05$)。血小板数は $16.7 \pm 5.3 \times 10^4$ から $17.6 \pm 4.5 \times 10^4$ と有意な低下を

認めなかったが、IV型コラーゲン7S値は 4.8 ± 1.4 ng/mlから 3.8 ± 0.9 ng/mlと有意に低下し ($p < 0.01$)、ヒアルロン酸値も 66.3 ± 41.7 ng/mlから 50.2 ± 30.5 ng/mlと有意に低下した ($p < 0.05$)。非SVR例では、Vs値は 1.58 ± 0.49 m/sから 1.55 ± 0.42 m/sと有意な低下を認めず。血小板数は $14.6 \pm 8.0 \times 10^4$ から $14.6 \pm 5.2 \times 10^4$ と変化なし。IV型コラーゲン7S値、ヒアルロン酸値はそれぞれ 6.9 ± 3.6 ng/mlから 5.1 ± 1.7 ng/ml ($p = 0.145$)、 303.5 ± 191.0 ng/mlから 208.1 ± 201.3 ng/mlと有意差はないが低下傾向にあり ($p = 0.117$)、Vs値の変化との乖離が認められた。

D. 結論

VTQによる肝硬度測定は、血清線維化マーカーよりもIFN治療後の線維化評価に有用である可能性が示唆された。

E. 健康危険情報

(委託業務成果報告(業務項目)には記入せずに、委託業務成果報告(総括)にまとめて記入) なし

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
第87回日本超音波医学会総会「Virtual Touch Tissue Quantificationを用いたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療後の肝線維化変化の評価」

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のため
の非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立

名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科・肝臓病学 野尻 俊輔

研究要旨

MRI を使用した肝線維化定量法の開発とその発癌予想法の確立をめざした。EOB プリモビストを使用したMRIでの肝細胞相におけるプリモビストの相対的な取り込み量は結果的に肝臓の線維化と強い相関があり従来の非侵襲的な測定法と比べても同等かそれ以上の精度であった。さらに同手法を用いて肝発癌の予測が可能か検討した。EOB の取り込み量測定により肝臓発癌を予測することが可能であり他の発癌予測因子と組み合わせることにより、より正確な発癌予測が可能となることを報告した。

A. 研究目的

MRIを使用した肝線維化同定と発癌予測

B. 研究方法

EOBプリモビストMRIによる画像解析

C. 研究結果

肝臓線維化の高い精度での予測と発癌頻度の予測が可能である

D. 結論

今後他のモダリティと併せることにより、さらに正確な発癌予測が可能となりうる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- Shunsuke Nojiri, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by EOB-MRI World J Hepatol 2014 December 27; 6(12): 930-938

2. 学会発表

なし

G. 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

委託業務成果報告

NAFLD 症例での肝内血行動態の変化に関する研究

業務主任者又は担当責任者 日浅陽一

愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学講座 教授

研究要旨：NAFLD では非肝硬変症例においても時に門脈圧亢進症状がみられる。本疾患において Real-time tissue elastography (RTE) を用いて非肝硬変症例の脾臓硬度と肝内血行動態の評価を行った。対象は組織学的に NAFLD と診断した 121 例。右肝動脈と門脈の流速を測定し、その比(A/P ratio)を指標とした。さらに RTE により脾臓硬度を測定した。各線維化 stage と血小板数ごとに A/P ratio と脾臓硬度の値を比較した。A/P ratio、脾臓硬度ともに早期線維化段階で有意に高値であった ($p < 0.05$)。これらの血流変化に寄与する組織因子は多変量解析から pericellular fibrosis が唯一の有意な因子として抽出された。これらの結果より NAFLD 早期線維化例における門脈圧亢進のメカニズムとして outflow block が原因となることが想定された。

共同研究者

廣岡昌史 愛媛大学 講師
小泉洋平 愛媛大学 助教
今井祐輔 愛媛大学 医員

A. 研究目的

NAFLD ではウイルス性肝炎と異なり早期より中心静脈周辺や肝細胞周囲に線維化をきたす。NAFLD 症例において非肝硬変症例でも食道静脈瘤や腹水など門脈圧亢進症による合併症の発症はこれらの線維化が原因となっていることが推測されている。門脈圧亢進症においては肝内血行動態は動脈化することが知られており、我々は動脈化を超音波ドップラーにおける右肝動脈と門脈の流速比(A/P ratio)上昇として報告してきた。さらに Real-time tissue elastography (RTE) を用いて測定した脾臓硬度が門脈圧に良好に相関することを以前示した。

本研究では NAFLD 症例を対象として肝線維化 stage 早期例において脾臓硬度の上昇、肝内血行動態の変化があるか否かを調査することを目的とした。

B. 研究方法

対象は 2009 年 4 月から 2012 年 12 月に当院に入院し組織学的に NAFLD と診断された 121 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) を用いた。RTE を用いて肝と脾臓の硬度を測定した。脾臓の硬度から門脈圧を推測する計算式 SEP score (脾臓硬度 $\times 1.63 - 2.88$) を用いた。肝内血行動態は超音波ドップラーを用いて右肝動脈と門脈の Vmax を測定しその比 (A/P ratio) を算出した。肝線維化 stage 早期症例における門脈圧の程度と肝内血行動態の変化を

SEP score と A/P ratio を用いて評価した。さらにこれらの変化に寄与する組織因子が何かを解析した。

(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。肝組織は、本研究を目的としてではなく診断・治療の一環として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。

C. 研究結果

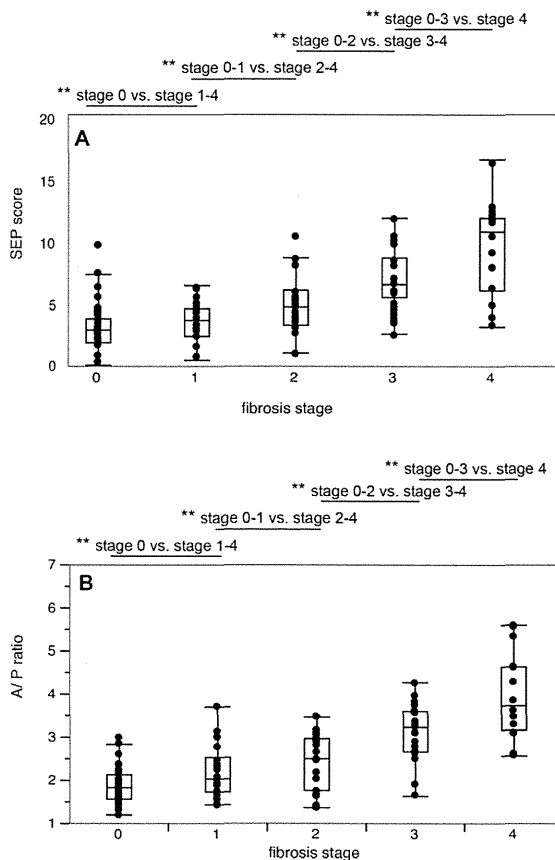
患者背景を表 1 に示す。

表 1：症例背景（発表文献 1 より引用）

Characteristic	Datum
No. of patients	121
Sex	
Female	62
Male	59
Age (y)*	55.3 \pm 14.3 (20-89) [†]
Female	57.3 \pm 12.4 (26-83) [†]
Male	53.2 \pm 15.3 (20-89) [†]
Body mass index (kg/m ²)	27.1 \pm 6.2 (20.2-48.2) [†]
Aspartate aminotransferase level (U/L) [‡]	45.7 \pm 32.7 (12-184) [†]
Alanine aminotransferase level (U/L) [‡]	58.4 \pm 54.4 (8-374) [†]
Gamma glutamyltransferase level (U/L) [‡]	62.5 \pm 78.1 (7-354) [†]
Albumin level (g/dL) [§]	4.1 \pm 0.5 (2.8-5.0) [†]
Fasting blood glucose level (mg/dL)	116.9 \pm 51.7 (66-367) [†]
Uric acid (mg/dL) [¶]	5.9 \pm 1.5 (2.8-9.4) [†]
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)**	204.7 \pm 69.9 (61.0-364.0) [†]
	<160
	30
	$\geq 160, < 180$
	11
	$\geq 180, < 200$
	13
	$\geq 200, < 220$
	16
	$\geq 220, < 240$
	19
	≥ 240
	32
Fibrosis stage	
F0	41
F1	22
F2	19
F3	23
F4	16

はじめにNAFLDの組織学的線維化stageごとにSEP scoreの変化(図1)とA/P ratioの変化(図2)をみた。SEP scoreの中央値はF0: 2.9, F1: 3.8, F2: 4.3, F3: 5.4, F4: 10.7で早期より有意に高値を示した(stage 0 vs. stages 1-4, stages 0-1 vs. stages 2-4, stages 0-2 vs. stages 3-4, and stages 0-3 vs. stage 4 [$P < .0001$])。A/P ratioの中央値は各々1.8, 2.0, 2.5, 3.2, 3.7でありSEP score同様に早期線維化段階から動脈肝化がみられた(stage 0 vs. stages 1-4, stages 0-1 vs. stages 2-4, stages 0-2 vs. stages 3-4, and stages 0-3 vs. stage 4 [$P < .0001$])。

図1: 各線維化stageにおけるSEP scoreとA/P ratioの推移(発表文献1より引用)



さらに血小板数でも検討を行った(図2)。SEP score 6が血小板数14.6万/ μ Lに相当することと臨床において血小板数20万未満の症例で線維化進展例がみられる報告があることより、血小板数14万/ μ Lと20万/ μ Lで分け検討した。SEP scoreとA/P ratioともに血小板数20万/ μ L未満の段階で有意に高値となった(図2)。

図2: 血小板によるSEP scoreとA/P ratioの推移(発表文献1より引用)

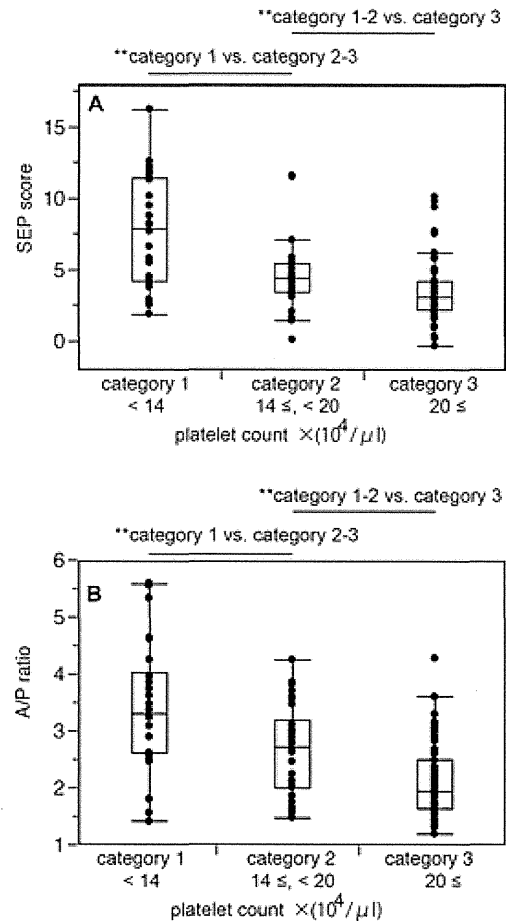


表2: 早期線維化例における肝血流変化に寄与する組織因子の検討(発表文献1より引用)

Factor	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Odds Ratio	P Value	Odds Ratio	P Value
Perivenular fibrosis	2.27 (0.58, 8.69)	.223
Pericellular fibrosis	4.40 (1.14, 17.80)	.032	7.17 (1.33, 57.13)	.021
Portal fibrosis	2.62 (1.83, 9.20)	.041	2.25 (0.41, 17.89)	.358
Bridging fibrosis	4.87 (0.84, 28.49)	.075
Steatosis				
1 vs 2-3	1.69 (0.38, 6.54)	.472
1-2 vs 3	3.07 (0.37, 15.29)	.311
Lobular inflammation	2.66 (0.69, 10.13)	.159
Portal inflammation	3.43 (0.76, 14.38)	.104
Ballooning	2.91 (0.79, 12.26)	.110

最後にNAFLDの早期線維化症例においてA/P ratioが上昇する、いわゆる動脈肝化の原因となる組織学的因子を解析した。多変量解析にてpericellular fibrosisがオッズ比7.17, $p=0.021$ で唯一の有意な因子として抽出された。

D. 結論

NAFLD症例では肝線維化stageが軽度の段階ですでに肝血行動態に変化がみられ、門脈圧亢進状態をきたしていた。その原因として線維化stage早期からみられるperi-cellular fibrosisが影響しており、out-flow blockが起こっていることが示唆された。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

1. 論文発表

Hirooka M, Koizumi, Hiasa Y, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Portal Hypertension Due to Outflow Block in Patients without Cirrhosis. Radiology 2014 Oct 10:132952. [Epub ahead of print]

Abe M, Hiasa Y, et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 2014 Oct 18. [Epub ahead of print]

Miyake T, Hirooka M, Hiasa Y, et al. Hyperuricemia is a risk factor for the onset of impaired fasting glucose in men with a high plasma glucose level: a community-based study. PLoS One 2014 9:e107882.

Miyake T, Hirooka M, Hiasa Y. Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study. J Gastroenterol. 2014 Aug 13. [Epub ahead of print]

Miyake T, Hirooka M, Hiasa Y. Significance of exercise in nonalcoholic fatty liver disease in men: a community-based large cross-sectional study. J Gastroenterol. 2014 Apr 21. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

小泉洋平、広岡昌史、日浅陽一、他
Portal hypertension due to outflow block in non-cirrhotic patients with nonalcoholic fatty liver disease. EASL 2014、ロンドン

小泉洋平、広岡昌史、日浅陽一、他
Portal hypertension due to outflow block in non-cirrhotic patients with nonalcoholic fatty liver disease. AASLD 2014、ボストン

広岡昌史、小泉洋平、日浅陽一
腫瘍血流ドレナージ領域を意図した Bipolar RFA適応症例の検討 肝臓学会、東京

渡辺崇夫、日浅陽一、他
肝細胞癌で高発現するprotein kinase Rの役割と再発の関連 肝臓学会、東京

平岡淳、日浅陽一、他
TACE不応に対するソラフェニブ導入のタイミング 肝臓学会、東京

阿部雅則、日浅陽一
NAFLDの病態における骨髓由来抑制細胞の関与 肝臓学会、東京

広岡昌史、小泉洋平、日浅陽一、他
健診肥満症例における膝エコー輝度レベルの検討 超音波医学会 東京

広岡昌史、小泉洋平、日浅陽一、他
肝細胞癌RFA後の食道・胃静脈瘤への影響 門脈圧亢進症学会 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし

3. その他

特になし

委託業務成果報告

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

北里大学 消化器内科講師 日高央

研究要旨

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多施設共同研究にて多数の症例を収集し検討する。

A. 研究目的

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

対象：B型あるいはC型慢性肝炎および肝硬変患者が対象。

使用機器：Real-time Tissue Elastography®による線維化指数。

検討方法：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。

（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

当科では12例を登録し現在経過観察中

D. 考察

Real-time Tissue Elastography®が肝線維化を推定出来るか推定する事が可能と考える。

E. 結論

現時点での検討において、Real-time Tissue Elastography®は、C型慢性肝炎および肝硬変患者の肝線維化を推定出来る可能性があると考え、更なる症例の集積が必要。

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
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

なし

委託業務成果報告

『慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立』に関する研究
分担研究者 三好久昭 香川大学医学部 消化器・神経内科

研究要旨

非侵襲的な検査(Real-time Tissue Elastography®)で肝線維化を推定することができる。

A. 研究目的

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検討する。

B. 研究方法

肝生検の前後に血清マーカーの測定、Real-time Tissue Elastography®を行う。得られた病理組織とReal-time Tissue Elastography®の結果を対比しデータ解析を行う（倫理面への配慮）
診療実施に関わる生データ類および同意書等を取り扱う際は被験者の秘密保護に十分配慮する。肝生検は、さまざまリスクを伴うが、本試験は参加の有無に関わらず肝生検が、日常診療の一環として必要と判断される患者を対象としており、危険や不利益はないと考えられる。

C. 研究結果

当院では計10症例の検討を行った。
超音波検査を用いるため、術者の技量、被検者の状態（高度の肥満、腹水貯留、肝臓の存在）により検査精度にばらつきが出てしまう恐れはある。しかし、これまで肝線維化を確認するには侵襲的方法しかなかったなか、非侵襲的検査であるReal-time Tissue Elastography®を用い

て肝線維化を確認できることは画期的な方法である。今後さらに症例を増やし、実際の病理組織と対比させてその精度を上げていく必要がある。

D. 結論

肝生検の侵襲的検査をせずして、非侵襲的な検査(Real-time Tissue Elastography®)で肝線維化を推定することができる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

委託業務成果報告

気腹圧および Pringle 法と門脈血流量の関連に関する研究

日本医科大学多摩永山病院消化器外科・乳腺外科・一般外科 平方 敦史、吉田 寛

研究要旨

近年、さまざまな医療機器技術の発展から内視鏡外科手術が広く普及しその安全性も検証されている。消化器外科領域では 1980 年代から腹腔鏡下胆嚢摘出術をはじめとし、各臓器で腹腔鏡下手術が行われている。腹腔鏡下手術は外科的侵襲や術後疼痛が軽度で、そのため入院日数が短縮され医療経済的にも優れている。

正常腹腔内圧は 8mmHg と報告されており、通常、腹腔鏡下手術では気腹圧は 8mmHg 前後に設定されている。しかし腹腔鏡下肝切除術では腹腔内圧を上昇させることにより、出血量が減少することが報告されており、18mmHg で施行している施設もある。しかし腹腔内圧の門脈循環動態に及ぼす影響を詳細に観察した報告はない。

また肝切除術では術中の出血量軽減目的に肝十二指腸間膜を間欠的に遮断する Pringle 法が行われる。遮断を解除すれば肝動脈および門脈の血流は改善するが、時に遮断後に門脈血流がよどみ、回復が不完全となる場合がある。Pringle 法前後の門脈循環動態の回復時間や、改善方法の検討は行われていない。

今回、われわれは気腹圧および Pringle 法と門脈血流の関連を検討する。

A. 研究目的

気腹圧および Pringle 法と門脈血流の関連を検討する。

B. 研究方法

予定期間は 2014 年 6 月（審査委員会承認後）～2017 年 5 月の 3 年間（ただし、患者の登録状況により登録期間の延長もしくは短縮することもある。延長する場合は改めて申請する）。

対象は消化器疾患に対する腹腔鏡下手術を受ける患者のうち、本試験に参加の同意が得られた患者で、術中の気腹圧 4mmHg から 18mmHg まで徐々に変化させ、腹腔鏡下超音波にてそれぞれの門脈血流を測定する。具体的には気腹開始直後に 4, 8, 12, 18mmHg で 4 回測定する。手術時間の延長は 10 分程度である。

また腹腔鏡、開腹問わず、肝切除患者のうち、本試験に参加の同意が得られた患者に対して Pringle 法前後でも門脈血流の変化を観察する。Pringle 法を行うたびに毎回前後で門脈血流を測定する。手術時間の延長は Pringle の回数にもよるが、一回の測定が 2 分程度のため 15 分以内と考えている。

除外項目は、全身状態不良の場合、心機能不良例、85 歳を超える高齢者、緊急手術とする。

C. 研究結果

腹腔内圧の上昇により門脈血流量は徐々に低下する傾向にあるが、まだ研究段階にあるため検討中である。

D. 結論

肝切除時の血流遮断による門脈血流は低下することが予想された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

III. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

「慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立」

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Radiotherapy for Portal Vein Tumor Thrombosis with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma	Aikata H, Kimura T, Fujino H, Kawaoka T, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Honda Y, Yamagami T, Nagata Y, Chayama K	4th International Kyoto Liver Cancer Symposium	2014/6/7	国内
Latest Non-invasive diagnosis of liver disease.	<u>Iijima Hiroko.</u>	30th Anniversary & 2014 Annual Convention of Taiwan Society of Ultrasound in Medicine	2014.1	国外
Retrospective Cohort study for liver carcinogenesis prediction using VF map score : Virtual Touch Quantification(VTQ), Fasting blood glucose(FBG), male, age, platelet.	Aoki Tomoko, Nishiguchi Shuhei, Nakano Chikage, Hashimoto Kenji, Ishii Akio, Takashima Tomoyuki, Aizawa Nobuhiro, Sakai Yoshiyuki, Ikeda Naoto, Tanaka Hironori, Iwata Yoshinori, Enomoto Hirayuki, Saito Masaki, Fujimoto Jiro, Hirota Seiichi, <u>Iijima Hiroko.</u>	The 65rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2014)	2014.11	国外
Risk of esophageal varices predicted by shear wave velocity.	<u>Iijima Hiroko</u> , Aoki Tomoko, Nakano Chikage, Hashimoto Kenji, Ishii Akio, Takashima Tomoyuki, Aizawa Nobuhiro, Ikeda Naoto, Sakai Yoshiyuki, Tanaka Hironori, Iwata Yoshinori, Enomoto Hirayuki, Saito Masaki, Nishiguchi Shuhei.	The 65rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2014)	2014.11	国外
「The usefulness of using virtual ultrasound sonography software "VINCENT" with RFA」	<u>Chikara Ogawa</u> Yumiko Morioka Akiyo Noda Soichi Arasawa Masako Izuta Atsushi Kubo Toshihiro Matsunaka Noriyuki Tamaki Mitsushige Shibatouge Masatoshi Kudo	ACTA 2014	2014/5/3-4	国外 (台湾)
NEW TECHNIQUE USING VIRTUAL ULTRASOUND SONOGRAPHY SOFTWARE "VINCENT" BEFORE RFA	<u>Chikara Ogawa</u> Yumiko Morioka Akiyo Noda Soichi Arasawa Masako Izuta Atsushi Kubo Toshihiro Matsunaka Noriyuki Tamaki Mitsushige Shibatouge Masatoshi Kudo	IKLS	2014/6/7-8	国内 (京都)

「Newly simulated virtual ultrasound sonography before RFA」	Chikara Ogawa Yumiko Morioka Akiyo Noda Soichi Arasawa Masako Izuta Atsushi Kubo Toshihiro Matsunaka Noriyuki Tamaki Mitsushige Shibatouge Masatoshi Kudo	ILCA	2014/9/5-7	国内 (京都)
「Usefulness of Virtual Ultrasound Sonography for Pre-check Imaging of Tumor Location」	Chikara Ogawa Yumiko Morioka Akiyo Noda Soichi Arasawa Masako Izuta Atsushi Kubo Toshihiro Matsunaka Noriyuki Tamaki Mitsushige Shibatouge Masatoshi Kudo	AFSUM2014	2014/10/29-11/1	国外 (マレーシア)
Identification of aberrant pathways by integrated analysis in stepwise hepatocarcinogenesis.	Yutaka Midorikawa, Shogo Yamamoto, Kenji Tatsuno, Hiroo Ueda, Kotaro Sonoda, Shingo Tsuji, Genta Nagae, Tatsuhiko Shibata, Kyle Covington, David Wheeler, Tadatoshi Takayama, Hiroyuki Aburatani	第73回日本癌学会(横浜)	2014.9.26	国内
Effectiveness of Laparoscopic Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma-Comparison to Open Surgery- Poster	Tanaka S, Takemura S, Sakata C, Nishioka T, Hamano G, Kinoshita M, Kubo S	The 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection	2014.10.4	国内
Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Poster	Nishioka T, Tanaka S, Takemura S, Uenishi T, Shinkawa H, Yamamoto T, Kinoshita M, Hamano G, Kubo S	The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases	2014.11.10	国外
Graft type significantly associates with the incidence of posthepatectomy liver failure defined by ISGLS in living donors (口頭)	Kuramitsu K, Fukumoto T, Kinoshita H, Tanaka M, Takebe A, Shinzeki M, Kido M, Matsumoto I, Ajiki T, Ku Y	World Transplant Congress 2014	2014年7月	国外
Fibrotic liver regeneration after hepatectomy. How faw can we perform hepatectomy for HCC patients with fibrosis? (口頭)	Kuramitsu K, Fukumoto T, Ku Y	JDDW2014 第22回日本 消化器関連学会週間	2014年10月	国内
Low-dose antiviral treatment for hepatitis C virus following living donor liver transplantation without splenectomy (ポスター)	Yoshida T, Takebe A, Fukumoto T, Kido M, Tanaka M, Kuramitsu K, Kinoshita H, Fukushima K, Urade T, Ku Y	The 1st International Congress of Living Donor Living Transplantation Study Group(ILDLT)	2014年11月	国外
A new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma – are AJCC 7th and LSCGJ 5th staging systems accurately predict the prognosis of surgical patients with intrahepatic cholangiocarcinoma?- , Plenary Session	Sakamoto Y, Shindoh J, Aoki T, Kaneko J, Ishizawa T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N.	IHPBA, Seoul	2014.3.22-27	国外

Impact of nodal dissection in 110 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, Oral	Miyata A, Sakamoto Y, Shindoh J, Aoki T, Kaneko J, Ishizawa T, Hasegawa K, Sugawara Y, <u>Kokudo N.</u>	IHPBA, Seoul	2014.3.22-27	国外
Estimation of tissue viscoelasticity using inverse filter and multiplepoint shear wave generation (口頭)	T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, <u>T. Shiina</u>	13th Int. Tissue Elasticity Conference, Snowbird	2014.9.	国外
Liver Stiffness Measurement Predicts Posthepatectomy Liver Failure (PHLF)	<u>Kojiro Taura</u> , Yukinori Koyama, Kazutaka Tanabe, Gen Yamamoto, Takahiro Nishio, Etsuro Hatano, Shinji Uemoto	9th Academic Sugical Congress	Feb 4-6, 2014	国外
Migration of splenic lymphocytes promotes fibrotic response in the liver through modification of T helper cytokine balance	Kazutaka Tanabe, <u>Kojiro Taura</u> , Yukinori Koyama, Gen Yamamoto, Takahiro Nishio, Etsuro Hatano, Shinji Uemoto	9th Academic Sugical Congress	Feb 4-6, 2014	国外
Liver stiffness measurement predicts posthepatectomy liver failure	Gen Yamamoto, <u>Kojiro Taura</u> , Yukinori Koyama, Kazutaka Tanabe, Takahiro Nishio, Yukihiro Okuda, Etsuro Hatano, Shinji Uemoto	AASLD The Liver Meeting 2014	Nov 7-11, 2014	国外
Noninvasive Assessment of Liver fibrosis with Iodine Quantification Using Dual-energy CT in chronic liver disease. (ポスター発表)	朝戸信行、鶴崎正勝、兵頭朋子、松木充、石井一成、村上卓道	RSNA 2014 シカゴ	November, 2014	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma	Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, Han G, Izzo F, Chen M, Blanc JF, Johnson P, <u>Kudo M</u> , Roberts L, Sherman M	Hepatology	2015 (epub ahead of print)	国外
Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial	Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, <u>Kudo M</u> , Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, Nowiem SE	J Clin Oncol	2015 (epub ahead of print)	国外
Comparison between T1 relaxation time of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and liver stiffness measurement of US elastography in the evaluation of cirrhotic liver	Okada M, Murakami T, Yada N, Numata K, Onoda M, Hyodo T, Inoue T, Ishii K, <u>Kudo M</u>	J Magn Reson Imaging	2015 (epub ahead of print)	国外
Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study	Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Nakachi K, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Okusaka T, Nishigaki Y, Shiomi S, <u>Kudo M</u> , Ido K, Karino Y, Hayashi N, Ohashi Y, Makuuchi M, Kumada H, Peretinoin Study Group	J Gastroenterol	2015 (epub ahead of print)	国内

A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: A nationwide study of 11, 950 patients	Utsunomiya T, Shimada M, <u>Kudo M</u> , Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Takayama T, Kokudo N, for the Liver Cancer Study Group of Japan	Ann Surg	2015 (epub ahead of print)	国外
Multi-center validation of the hepatoma arterial-embolisation prognostic (HAP) score in European and Asian populations and proposal of a modified score	Pinato DJ, Arizumi T, Allara E, Jang JW, Smirne C, Kim YW, <u>Kudo M</u> , Pirisi M, Sharma R	Clin Gastroenterol H	2015 (epub ahead of print)	国外
Survey of survival rates among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized placebo-controlled trial	Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Ikeda M, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, <u>Kudo M</u> , Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, Okusaka T, Hayashi N, Ohashi Y, Kumada H, and Peretinoin Study Group	J Gastroenterol	2015 (epub ahead of print)	国内
Percutaneous endoscopic gastrostomy with Funada-style gastropexy greatly reduces the risk of peristomal infection	Okumura N, Tsuji N, Ozaki N, Matsumoto N, Takaba T, Kawasaki M, Tomita T, Umehara Y, Taniike S, Kono M, <u>Kudo M</u>	Gastroenterol Rep	2015 (epub ahead of print)	国外
Clinical manifestation and treatment of vasculitis related to hepatitis virus infection	Nishida N, <u>Kudo M</u>	Clinical and Developmental Immunology	2015 (in press)	国外
Treatment response and tolerability in elderly patients with chronic hepatitis C: subgroup analysis in ReGIT-J study	Nishikawa H, Enomoto H, Saito M, Aizawa N, Tsuda Y, Higuchi K, Okazaki K, Seki K, Seki T, Kim SR, Hongo Y, Jyomura H, Nishida N, <u>Kudo M</u> , Osaki Y, Nishiguchi S	Acta Gastro-Ent Belg	2015 (in press)	国外
Sensing of neutrophil extracellular traps by plasmacytoid dendritic cells mediates IgG4-related disease	Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Kadowaki N, Tadaori-Kondo A, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, <u>Kudo M</u> , Okazaki K, Chiba T, Watanabe T	Gastroenterology	2015 (in press)	国外
Accuracy of real-time tissue elastography for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study	Wu T, Ren J, Cong SZ, Meng FK, Yang H, Luo Y, Lin HJ, Sun Y, Wang XY, Pei SF, Zheng Y, He Y, Chen Y, Hu Y, Yang N, Li P, <u>Kudo M</u> , Zheng RQ	Liver International	2015 (in press)	国外

Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines)	Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, Kaneko S, Kawasaki S, Ku Y, Kudo M, Kubo S, Takayama T, Tateishi R, Fukuda T, Matsui O, Matsuyama Y, Murakami T, Arii S, Okazaki M, Makuuchi M	Hepatol Res	2015 (in press)	国内
Challenges and future prospects of clinical research on hepatocellular carcinoma	<u>Kudo M</u>	Liver Cancer	2015 (in press)	国外
Surveillance, diagnosis, treatment, and outcome of liver cancer in Japan	<u>Kudo M</u>	Liver Cancer	2015 (in press)	国外
General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: the extensive achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan	<u>Kudo M</u>	Liver Cancer	2015 (in press)	国外
Imaging response assessment of HCC with nonsurgical therapy including RFA and TACE: Contrast-enhanced US, CT and MRI	Minami Y, <u>Kudo M</u>	Liver Cancer	2015 (in press)	国外
Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer	Togashi Y, Sakamoto H, Kitano M, Hayashi T, Kogita A, Okuno K, <u>Kudo M</u> , Nishio K	Cancer Lett	2015 (in press)	国外
A bridge between multi-omics data and the management of hepatocellular carcinoma	Nishida N, <u>Kudo M</u>	Ann Transl Med	2015 (in press)	国外
Foreword to the WFUMB guideline and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography	<u>Kudo M</u>	Ultrasound Med Biol	2015 (in press)	国外
WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 1; basic principles and terminology	Shiina T, Nightingale K, Palmeri M, Hall T, Bamber J, Barr R, Castera L, Choi B, Chou Y, Cosgrove D, Dietrich C, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, <u>Kudo M</u>	Ultrasound Med Biol	2015 (in press)	国外
WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 2; Breast	Barr R, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, Bamber J, Castera L, Choi B, Chou Y, Dietrich C, Ding H, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Hall T, Nightingale K, Palmeri M, Shiina T, Suzuki S, Sporea I, Wilson S, <u>Kudo M</u>	Ultrasound Med Biol	2015 (in press)	国外