

201137006A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と
臨床的有用性の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 工藤 正俊

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と 臨床的有用性の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 工藤 正俊

平成24(2012)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

1

主任研究者 工藤正俊

近畿大学医学部消化器内科 教授

矢田 典久

近畿大学医学部消化器内科 講師

II. 分担研究報告

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

椎名 毅

京都大学大学院医学研究科・人間健康科学系専攻 教授

2. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

藤本 研治

国立南和歌山医療センター臨床研究部肝臓病診断治療研究室長兼内科医長

3. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

大崎 往夫

大阪赤十字病院 消化器科 部長

4. RTEによる肝線維化診断および造影超音波との比較検討に関する研究

住野 泰清

東邦大学医療センター大森病院消化器内科 教授

5. 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化に関する研究

野尻 俊輔

名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科・肝臓病学 講師

6. 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

玉井 秀幸

和歌山県立医科大学第二内科・消化器内科 講師

7. 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

孝田 雅彦

鳥取大学医学部機能病態内科学 准教授

8. 心拍動の変化がReal-time tissue elastography®による肝実質評価に及ぼす影響に関
する検討

佐藤 秀一

島根大学医学部附属病院肝臓内科 講師

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

三好 久昭

香川大学医学部消化器科 助教

10. 門脈圧亢進症診断におけるRTEを用いた脾硬度測定の有用性

日浅 陽一

愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 准教授

| | |
|--|----------|
| 11. 肝生検検体の線維化の病理診断 (研究成果の刊行に関する一覧表参照) 坂元 亨宇 慶應義塾大学医学部病理学教室・腫瘍病理学 教授 | |
| 12. 肝生検検体の線維化の病理診断 (研究成果の刊行に関する一覧表参照) 鹿毛 政義 久留米大学病院・病理部 教授 | |
| 13. 肝生検検体の線維化の病理診断 (研究成果の刊行に関する一覧表参照) 中島 収 久留米大学病院臨床検査部 教授 | |
| 14. 統計解析・研究デザイン (研究成果の刊行に関する一覧表参照) 吉村 健一 京都大学医学部附属病院・生物統計学 特定助教 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- 21 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- 25 |

I. 総括研究報告

慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立

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

研究要旨：

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

この研究に先立ち、共同研究を開始させた。平成22年08月23日に近畿大学医学部倫理委員会の承認を得たため、平成22年08月30日近畿大学にて第1例目の登録を行い試験が開始し、平成24年1月30日現在、登録数は256例（51%）である。

A. 研究目的

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

本研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術Real-time Tissue Elastography（以下RTE）を新たに開発（研究分担者 椎名 毅（京都大学）が担当）すると共に、全体研究として慢性肝疾患における肝線維化定量的評価と診

断支援の実現を目指して、多施設共同横断研究として肝生検とRTE結果との比較を行った。更に、次年度には、肝発癌や門脈圧亢進症の発現予測についても多施設での前向き試験も行う予定である。

(2) 直接的効果；

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

能性がある。

(3)間接的効果；

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

B. 研究方法

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

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

目標被検者数は500名とし、登録期間は倫理委員会承認後から3年間とした。

研究方法は、肝生検や肝切除術を受けるB型あるいはC型慢性肝炎および肝硬変患者を対象とし、肝生検前後あるいは肝切除術前2週間以内（4週間以内を許容する）に血液検査、RTE、FibroScan®を行う。肝組織は、研究分担者である坂元 亨宇（慶応大学）、鹿毛 政義（久留米大学）、中島 収（久留米大学）の3名によりブラインド・リーディングを行う。RTE画像は、データ解析担当者により、動画をブラインド・リーディングし、ヒストグラム化、グレースケ

ール化、二値化し特徴量解析する。これらの結果を用いてRTE画像の評価方法の検討および肝線維化定量的評価と診断支援の実現を目指す。

（倫理面への配慮）

（1）患者の保護について

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

（2）インフォームド・コンセント

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

- ①臨床研究は通常診療以外に研究を伴うこと
- ②臨床研究の目的
- ③臨床研究の方法
- ④被験者の臨床研究への参加予定期間
- ⑤臨床研究に参加する予定の被験者数
- ⑥予期される臨床上の利益および危険性または不便
- ⑦臨床研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること。また、これによって被験者が不利な扱いを受けないこと
- ⑧臨床研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- ⑨臨床研究への参加を中止させる場合の条件または理由
- ⑩被験者の秘密が保全されることを条件に当院治験審査委員会が原医療記録を閲覧できること
- ⑪臨床研究の結果が公表される場合であって

も、被験者の秘密は保全されること

⑫臨床研究に参加した場合の費用

⑬臨床研究責任医師の氏名・職名・連絡先

⑭被験者が守るべき事項

⑮当該臨床研究に関する照会連絡先

⑯副作用発現時中止時の対処および補償・賠償に関する事項

(3) 同意

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

(4) 個人情報の保護と患者識別

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

(5) プロトコールの遵守

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

(6) 利益相反

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

C. 研究結果

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

平成22年08月23日に近畿大学医学部倫理委員会の承認を得たため、平成22年08月30日近畿大学にて第1例目の登録を行い試験が開始した。参加施設は研究分担者および班長協力者施設計21施設であり、多くの施設で平成23年2月中にIRBあるいは倫理委員会を通過している。平成24年1月30日現在、登録数は256例（51%）である。

現在、一部の症例の解析を進めている。RTE画像の解析は、動画をブラインド・リーディングし、ヒストグラム化、グレースケール化、二値化し特徴量解析している。

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

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

RTE 画像から得られた特徴量を線維化別に比較すると、有意な相関関係を認めた（Figure 2）。

D. 考察

本年度の全体研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術である RTE を用いて、慢性肝疾患における肝線維化の定量的評価と、正確な非侵襲的線維化診断法の実現を目指すため多施設共同横断研究を行い、肝生検組織と RTE 画像との比較検討を行ってきたが、目標症例数の 500 例まで更に症例数を集める必要がある。更に、翌年度以降は、肝発癌や門脈圧亢進症の発現予測についても多施設での前向き試験も

行う予定をしている。

E. 結論

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

平成22年08月23日に近畿大学医学部倫理委員会の承認を得たため、平成22年08月30日近畿大学にて第1例目の登録を行い試験が開始し、平成24年1月30日現在、登録数は256例（51%）である。

Figure 1

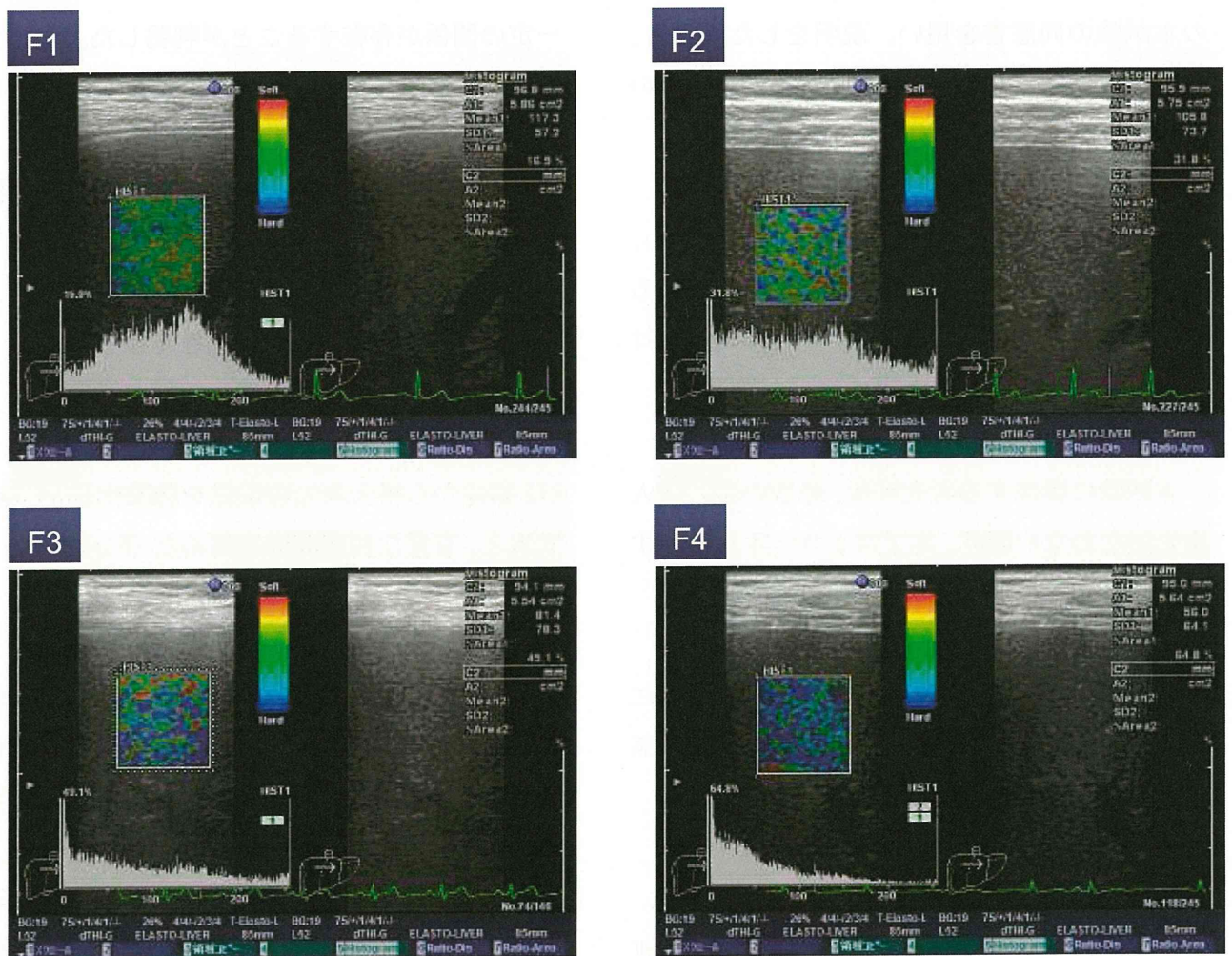
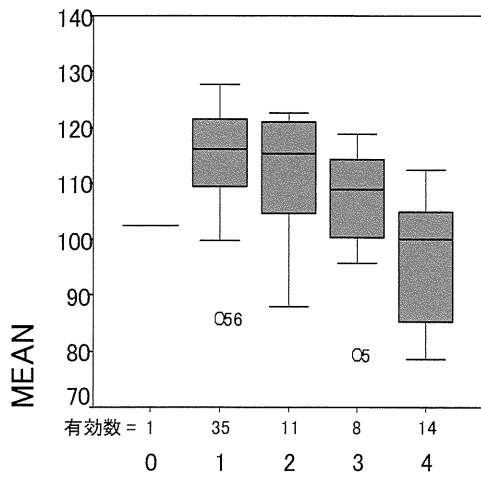
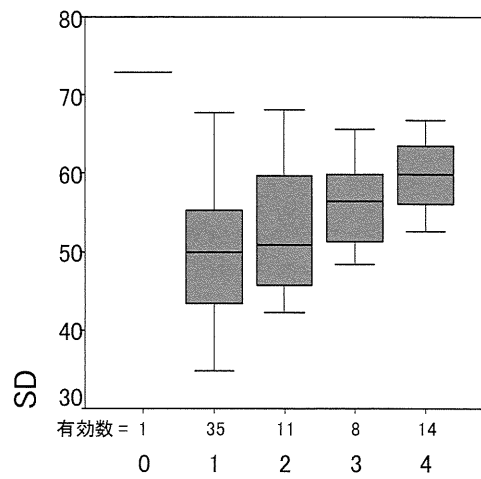


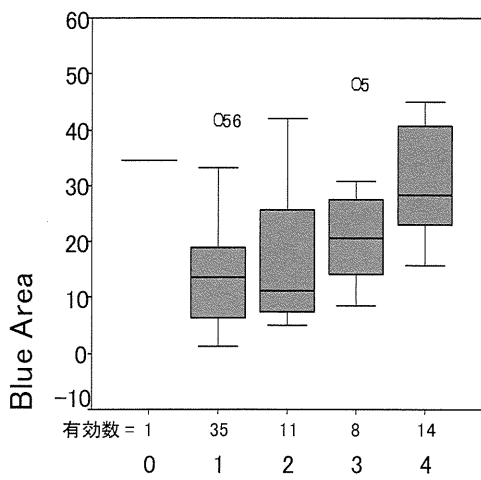
Figure 2



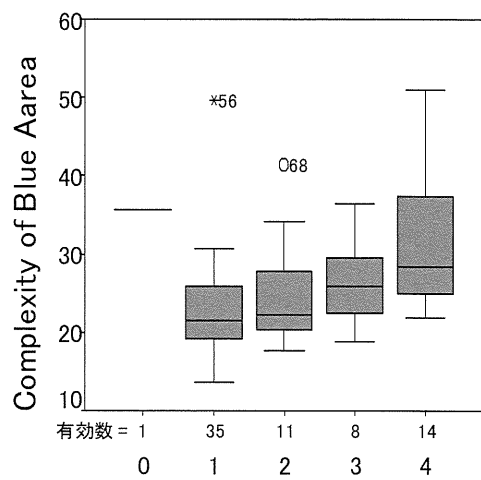
F Stage



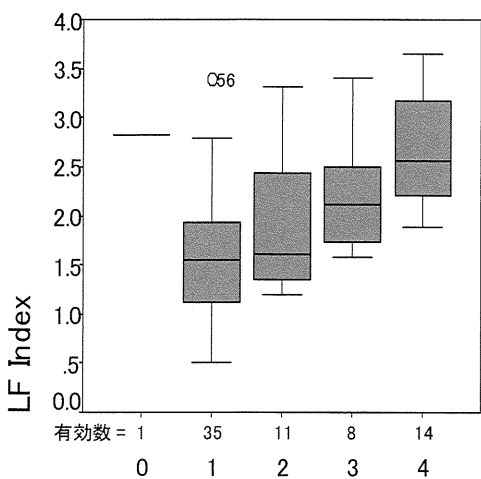
F Stage



F Stage



F Stage



F Stage

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayaishi S, Chung H, Kudo M, Ishikawa E, Takita M, Ueda T, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K: Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Digest Dis*29: 326-332, 2011
2. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Chiba T: Correlation between hyporesponsiveness to Toll-like receptor ligands and liver dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*18: e561-567, 2011
3. Kim SR, Saito J, Imoto S, Komaki T, Nagata Y, Nakajima T, Ando K, Fukuda K, Otono Y, Kim KI, Ohtani A, Sugimoto K, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Hotta H, Maekawa Y, Hayashi Y, Kudo M: Correlation between insulin resistance and outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy, hepatic steatosis, hepatic fibrosis in chronic hepatitis C-1b and high viral load. *Digestion*84: 5-9, 2011
4. Kim SR, Saito J, Imoto S, Komaki T, Nagata Y, Kim KI, Sasase N, Kimura N, Sasatani K, Konishi E, Hasaegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Ei-Shamy A, Tanaka Y, Sugano M, Sakashita M, Nakamura A, Tsuchida S, Makino T, Kawada T, Nakajima T, Morikawa T, Muramatsu A, Kasugai H, Hotta H, Kudo M: Double-filtration plasmapheresis plus interferon- β for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy. *Digestion*84: 10-16, 2011
5. Takita M, Hagiwara S, Arizumi T, Hayaishi S, Ueda T, Kitai S, Yada N, Inoue T, Minami Y, Chung H, Ueshima K, Sakurai T, Kudo M: Association of interleukin-28B and hepatitis C genotype 1 with a high viral load and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Digestion*84: 56-61, 2011

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

本試験は、B型およびC型慢性肝炎を中心としたびまん性肝疾患患者の利益に資することを目的とし、研究者の特別な利益を追求するものではないため、特許関連の申請は行わないことを確認している。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

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

分担研究者 椎名 毅 京都大学大学院医学研究科・人間健康科学系専攻 教授

A. 研究目的

圧迫で生ずる組織ひずみから硬さ情報を可視化する Real-time Tissue Elastography (RTE) は、癌腫瘍だけでなく、びまん性疾患である慢性肝炎においても、線維化で形成される結節の分布状態が組織弾性像に反映されることから、非侵襲的な肝線維化診断法としての利用が期待されている。

本研究では、RTE によるひずみ像から、線維化の程度を定量化し、客観的に評価するための線維化診断支援のソフトを開発することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 慢性肝炎の線維化モデルの構築

慢性肝炎の進行に伴う線維化と結節の形成過程を表す力学モデルを構築し、線維化の進行が肝組織の力学的特性にどう影響し、その結果、組織弾性（ひずみ）像にどのように反映されるか検討する。

(2) ひずみ像からの定量的特徴量の抽出

RTE で得られるひずみ像から線維化の程度を定量的に評価可能な特徴量の抽出、およびそれに基づく客観的な診断を可能とするデータ処理アルゴリズムを検討する。

C. 研究結果

(1) 慢性肝炎の線維化モデルの構築

慢性肝炎の進行に伴い肝小葉が壊れ、再生結節に置きかえられる過程を模擬する構造モデルを構築した。これにより、cell（肝小葉または結節）の個数の減少率と、線維化 stage とを対応付けた。次に結節の構造に弾性率（硬さ）を与え、線維化が進むにつれて、平均的な硬さが増加することを確認した。また、このモデルに超音波を当てた場合のエコー信号をシミュレーションで生成し、最後に、RTE と同様の処理を行い、ひずみ像を構築した。その結果、stage の進行に伴い、臨床データと同様に、ひずみ像に硬化部の斑点状の硬化

部が増大する様子が確かめられた。

(2) ひずみ像からの定量的特徴量の抽出

線維化モデルで得られたひずみ像からひずみ値の統計的および形態的な特徴量を抽出し、線維化の進行度を表す、指標として LF (Liver Fibrosis) index を算出した。また、stage の進行に伴う特徴量および LFindex の変化を求めた結果、これまで preliminary な研究で得られた臨床データでの解析結果と、良く一致することが確認できた。

D. 考察

これまで、経験的に知られていた、肝線維化の進行度がひずみ像に反映することを、モデル解析により明確にできた。一方で、モデルの精度を高めるには、結節等の肝組織の弾性率の正確なデータを得る必要がある。

E. 結論

線維化モデルを用いた解析により、慢性肝炎のようなびまん性疾患においても、結節の分布がひずみ像に反映され、またひずみ像から得られた特徴量が、線維化の進行度を表す指標として有効であることが示された。

次の段階として、モデル解析と臨床データとを比較し、線維化の指標となる LFindex の精度向上について検討を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] T.Shiina, et al. Jpn. J. Appl. Physics, No.7, 2012. (to be published)

2. 学会発表

[1] T.Shiina, et al. Proc. the 10th Int. Tissue Elasticity Conf., 2011.

[2] T.Maki, et al. Proc. Symp. on Ultrason. Electron., Vol. 32, 2011, pp. 141-142.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

T.Shiina et al, 米国特許：US 8,041,415,B2 (Ultrasonic Diagnosis System and Strain Sistribution Display Method), Oct, 18, 2011.

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 23 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

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
研究分担者 藤本 研治

研究要旨

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝線維化の改善について Real-time Tissue Elastography®を用いた非侵襲的肝線維化評価法により経時的に施行したところ、良好な線維化評価が可能であった。

藤本 研治

独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター 臨床研究部 肝臓病診断治療研究室長
兼 内科医長

A. 研究目的

C型慢性肝炎の肝線維化進展例は高い発癌率を有していることが分かっているが、同疾患に対しIFN治療を行うことで肝線維化の改善並びに発癌抑制を図ることが得られると報告されている。本研究ではC型肝炎症例に於いてReal-time Tissue Elastography® (以下RTE) を施行し、治療による経時的かつ非侵襲的な肝線維化改善の評価が可能か検討した。

B. 研究方法

2005年5月から2010年12月迄に南和歌山医療センターおよび市立貝塚病院でRTEを施行し、肝生検病理組織にて診断されたC型慢性肝炎、肝硬変合計69例を対象とし、PEG-IFN α をベースとする治療開始前、治療中、治療終了後にRTEを8～12か月毎に施行した。RTEで硬い領域の表示面積から得られたLiver Elasticity Score (以下LE Score) を用い、各症例のLE Scoreの変化率(増減値/観察期間(年))を求めた。全例のLE Score変化率についてHCV陰性化の有無、ALT正常化、治療内容等別に比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究開始前に南和歌山医療センターおよび市立貝塚病院の院内倫理委員会に於いて研究の承認を得、患者へのインフォームド・コンセントの上、書面での同意取得を実施している。またデータ解析においては

匿名化を行い、個人の特が出来ないように配慮した。

E. 結論

RTEは肝組織での炎症の影響を受けることなく、LE ScoreのScore1, 2, 3, 4はそれぞれ肝線維化F1, 2, 3, 4に対応している。IFN投与によるLE Score改善の開始時期は平均24.7か月であった。LE Score治療開始後3年のLE Score変化率はIFN投与例SVRならびに投与中HCV-RNA持続陰性例はNRならびに肝底療法施行例に比して有意に改善がみられた(p<0.005)。RTEはC型肝炎のIFN治療において経時的かつ非侵襲的に肝線維化改善の評価が可能であった。

F. 健康危険情報

特記すべき健康への影響を認めなかった。

G. 研究発表

1. 学会発表

C型肝炎治療における Real-time Tissue Elastography を用いた肝線維化非侵襲的評価法(超音波医学 2011; 38, Suppl, S209,)

高齢 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2a 療法の治療効果と Liver Elasticity Score 改善の検討

(肝臓 2011; 52, Suppl(1), A393)

研究課題名 慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線化評価法の開発と臨床的有用性の確立

研究分担者 大崎往夫 大阪赤十字病院 消化器科 部長

研究要旨：

肝線維化診断のゴールドスタンダードである肝生検と非侵襲的検査法とを対比検討し、後者の妥当性と問題点を明らかにする。このことにより肝生検に代わる非侵襲的検査法を確立しその臨床的有用性を明らかにする。

A. 研究目的

肝線維化は、慢性肝疾患の疾患の進行度評価のみならず、肝発癌の予測因子としても注目されている。従来肝生検にて診断評価されてきたが、それに代わる非侵襲的検査法の確立とその臨床的有用性を明らかにする。

B. 研究方法

B型、C型慢性肝炎および肝硬変患者において、Real-time Tissue Elastography®（以下RTE）による線維化指数と肝組織診断とを比較し、肝線維化診断におけるRTEの有用性をProspectiveに検討する。同時にFibroscan、各種血清線維化マーカーとの相関に関して検討する。またRTEによる線維化の程度およびその経時的変化と肝発癌率、肝硬変の病状進展との関係を検討する。

C. 研究結果

肝生検および同時期にFibroscanを施行した慢性肝疾患76人の予備的な検討においては、線維化StageF0, F1, F2, F3, F4のFibroscanによる弾性度はそれぞれ6.0kPa, 6.0, 10.9, 12.7, 22.2であり、線維化進行とともに弾性度数は上昇し、F4の判別には有意に有用であった（ $p<0.001$ ）。US score, APRI (AST to platelet ratio index) も線維化進展度と有意の相関を示したが、Fibroscanとの相関が最も強かった。

D. 考察

肝線維化診断のゴールドスタンダードは生検であるが、侵襲的であること、サンプリングエラーのリスク、病理医間での診断のばらつき等の問題がある。非侵襲的検査法としてAPRI, FibroTestなどの血液学的検査、低周波弾性波の伝播速度から弾性度を測定するFibroscan等が用いられているが、Fibroscanより精度が高く、より侵襲性の低い超音波Elastographyによる線維化診断はより高い臨床的有用性を持つ可能性が示唆される。

E. 結論

超音波によるRTEを中心とした非侵襲的な肝線維化診断法の臨床的有用性が示唆され、今後の診断法の確立の高い可能性を持つものと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus in Association with Antiviral Therapy Determined by Ultra-Deep Sequencing. PLoS ONE 6(9):e24907, 2011.
- 2.Soo Ki Kim, Hiroyuki Marusawa, Yuji Eso, Hiroki Nishikawa, Yoshihide Ueda, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Tsutomu Chiba, Yukio Osaki, Masatoshi Kudo. Clinical Characteristics of Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Retrospective Study. Digestion 84:43-49, 2011.
- 3.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 Epub ahead of print. Nov 23,

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
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 23 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

RTEによる肝線維化診断および造影超音波との比較検討に関する研究

研究分担者 住野 泰清 東邦大学消化器内科教授

研究要旨：慢性肝疾患の治療及び経過観察に欠かすことのできないステージ評価すなわち線維化の評価を非侵襲的弾性検査法real-time tissue elastography (RTE)で行い、評価法を確立すると同時に、造影超音波など他の診断法と比較検討することによりその有用性を明らかとすることを目的に検討を行う。

A. 研究目的

RTEは組織の歪みを超音波で捉えようとする手法であり、得られた所見から組織の硬さを判断することができる。慢性肝疾患では組織の線維化が最大の硬さ規定因子と考えられ、これによりステージ診断ができる可能性が高い。本研究ではその手法を確立し、さらには他の硬さ規定因子である血流や浮腫の影響を造影超音波と比較することにより検討し、線維化ステージ診断におけるRTEの有用性を明らかとする。

B. 研究方法

組織学的に診断の得られたC型およびB型慢性肝疾患に対しRTEおよび造影超音波検査を施行する。RTEでは得られる9-13種のパラメータを詳細解析し、いずれが線維化と最も相関するかを明らかにし、普遍的な計測数値を規定する。造影超音波ではSonazoid®の早期血管相染影動態から血流の変化を詳細解析し、RTEの結果と比較検討することによりRTEの有用性を明らかとする。

(倫理面への配慮)

施設の倫理委員会で審査を受け(RTE:22-125、造影超音波:21-26)、患者の承諾を書面で得た。

C. 研究結果

RTEのLF indexと造影超音波の動脈門脈比は良好な相関を示した。

D. 考察

RTEは硬さの検査であるが、造影超音波の成績と相関を示したことから、血流の因子も反映しうる可能性が示唆された。すなわち硬さにより、血流の変化を含む肝組織病変の進展を評価できる可能性が高いといえる。

E. 結論

いまだ症例数は少ないが、非侵襲的で経済的負担の少ないRTEは、普及を図る価値のある検査法と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wakui N, Takayama R, Mimura T, Kamiyama N, Maruyama K, Sumino Y: Drinking status of heavy drinkers detected by arrival time parametric imaging using Sonazoid-enhanced ultrasonography: study of two cases. Case Rep Gastroenterol 2011; 5: 100-109

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化に関する研究

研究分担者 野尻 俊輔 名古屋市立大学 講師

研究要旨：侵襲的な肝生検の変わりとなりうる非侵襲的な肝線維化測定手法の開発と同手法による発癌予測とそれによる高リスク群の絞り込みを可能にする

A. 研究目的

組織のゆがみ情報を画像化する超音波技術であるReal-time elastography (RTE)を開発し、慢性肝疾患における肝線維化の定量性評価と、正確な非侵襲的線維化診断法の実現を目指す。

B. 研究方法

RTE画像による正確な線維化の程度を客観的に評価・定量化する診療支援ソフトを開発する。同時に肝生検施行症例におけるRTEとの比較検討を行う。またRTEによる肝炎ウイルス性患者における肝発癌・門脈圧亢進症の発現予測に関する多施設共同前向き観察研究を1000例を目標に行う。

(倫理面への配慮)

倫理面に関しては肝生検組織像との対比につき当施設の倫理委員会を通過しており、患者の書面での同意を必要とし、また撤回も自由意思で可能になっている。

C. 研究結果

肝生検とRTEの比較試験は昨年8月以来19例ほどエントリー済である。また肝発癌・門脈圧亢進症の発現予測に関する前向き研究については同じく昨年8月より約80人のエントリーを済ませている。いずれも順調なペースでのエントリー数となっていると思われる。

D. 考察

肝組織病理診断結果との比較は目標500例であり順調に登録されている。肝発癌・門脈圧亢進症の発現予測の多施設共同前向き観察に関しては目標1000例でありまた観察期間が必要であるためなるべくたくさんの症例を早期からエントリーする必要があると考えている。また当院はVTTQ (ARFI)も持ち合わせているため今後は同装置を使用した計測結果とも比較検討をしていく。

E. 結論

現在のペースでエントリー数を増加させていく予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
別表
2. 学会発表

Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in HCV-infected patients using EOB-MR imaging^{45th} Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). April 14-18, 2010, Vienna, Austria

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

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 23 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

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

研究分担者 玉井 秀幸 和歌山県立医科大学第二内科 講師

A. 研究目的

B 型あるいはC 型慢性肝炎および肝硬変では、肝線維化が発癌リスクと関与していることが知られているが、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。また、肝線維化が進行すると胃食道静脈瘤などの門脈圧亢進症状が進行することが知られているが、Real-time Tissue Elastographyによる肝線維化評価あるいはその経時的変化と、胃食道静脈瘤および腹水・黄疸・下腿浮腫・肝性脳症などの非代償性肝硬変症の発現や程度が相関しているかについても検討する。

B. 研究方法

B型およびC型慢性肝炎患者を対象に、Real-time Tissue Elastography、肝生検、線維化指数、線維化マーカー等を測定し、Real-time Tissue Elastographyと病理学診断、線維化指数、線維マーカー、Fibroscanとの相関性を評価する。

(倫理面への配慮)

担当医師は、患者が試験に参加する前に、倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明する。本人の自由意思による同意を文書で得る。試験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する。

C. 研究結果

研究分担施設として現在、症例の登録、データ収集をしている。解析はまだ行われていない。

F. 研究発表

学会発表

「早期肝線維化評価におけるVirtual Touch Tissue Quantificationの有用性」
肝臓 52 巻 Suppl. 2 pageA640 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究分担者 孝田 雅彦 鳥取大学医学部機能病態内科学

研究要旨

超音波装置によって組織の歪み情報を定量化する Real-time elastography (RTE) を用いて慢性肝疾患患者の線維化進展度を評価したところ、肝硬変の診断には有用であるが、慢性肝炎の鑑別には新たな指標の開発が必要である。

A. 研究目的

慢性ウイルス性肝疾患において、肝線維化の進行とともに発癌・門脈圧亢進症状・肝不全のリスクが上昇する。肝線維化の評価は、従来肝生検で行なわれてきたがサンプリング・エラーや出血などの合併症のリスクが問題となる。特に合併症は患者にとって負担が大きく、繰り返し肝生検を行うことは困難である。従ってこれに代わる非侵襲性肝線維化診断法を確立することが望まれてきた。本研究では、組織の歪み情報を画像化する超音波技術である Real-time elastography (RTE) を開発し、慢性肝疾患における肝線維化の定量的評価と、正確な非侵襲的線維化診断法の確率を目的とする。

B. 研究方法

ウイルス性慢性肝疾患患者に対して RTE を施行し、肝生検所見あるいは画像所見と比較した。また、ウイルス性肝疾患以外の肝疾患に関しても同様の検討を行った。RTE は日立 EUB-8500 を用いて、患者を安静臥床とし、プローブで右第 VIII 肋間を軽く圧迫した。ROI を皮下組織から肝臓を含めて 3-4cm の範囲に設定し、ROI 内の皮下脂肪の歪み率と肝組織の歪み

率の比を strain ratio として定量化した。

(倫理面への配慮) 本研究計画書は、鳥取大学医学部倫理委員会の承認をうけた。被検者本人に十分な説明を行い、文章にて同意を確認した。本試験に参加しなくても患者が不利益を受けないこと、またはいつでも同意撤回できることも説明した。

C. 研究結果

これまで測定し得た慢性肝疾患患者 39 例において、肝線維化 staging と strain ratio には有意な関連を認め、線維化の進行に伴って strain ratio が増加した (Spearman's rank correlation test; $r=0.797$, $p<0.0001$)。F0 から F3 においても有意な相関を認めた (Spearman's rank correlation test; $r=0.387$, $p<0.05$)。今年度新たに 18 例の肝疾患患者に対して RTE を測定した。対象の内訳は B 型肝炎 3 例、C 型肝炎 6 例、アルコール性肝疾患 2 例、NASH 2 例、自己免疫性肝疾患 4 例、薬物性肝障害 1 例であった。組織学的検討がなされた症例あるいは画像によって明らかに肝硬変であった症例計 12 例において RTE との一致率は 83.3% (10/12 例) ときわめて良好であった。肝硬変で

の一致率は100%であり、慢性肝炎の一致率は66.7%であった。

2. 学会発表
無し

D. 考察

これまでの我々のデータでは strain ratioによる肝硬変の診断能はROC曲線より求めたAUROC (area under the receiver operating characteristics curves)では0.977と高い診断能を認め、今回の新たな症例においても100%の一致率であった。このことから、肝硬変の診断にはきわめて有用である。一方、F0からF3の慢性肝炎において相関係数は低く、各stageの鑑別能は十分ではない。今回の慢性肝炎例でも66.7%の一致率であった。症例数が少ないため詳細な検討は未だ不十分であるが、今後測定法の改良が必要である。現在開発中である新たなRTEによる肝線維化指数はまだ検討していないが、更に診断能が向上することが期待できる。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
無し

E. 結論

RTEによる肝硬変の診断能は極めて良好であり、今後慢性肝炎の各stageを鑑別するため新たな指標が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

森下奨太、廣岡保明、佐藤研吾、加藤洋介、福田千佐子、遠藤財範、池口正英、孝田雅彦、周防武昭 慢性肝疾患における超音波 real-time tissue elastography の有用性の検討 臨床病理 2010; 58(4):319-324.