

a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 58:724-729, 2013.

44. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammass MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correias 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*, 2013 (in press, Epub ahead of print).

45. 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, 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*, 2013 (in press, Epub ahead of print).

46. Nagata Y, Kudo M, 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*, 2013 (in press, Epub ahead of print).

47. 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, Arii S, Nishio K, Kudo M: FGF3/FGF4 Amplification and Multiple lung Metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013 (in press, Epub ahead of print).

48. Park JW, 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, Ceng AL: Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC). *Liver Int*, 2013 (in press, Epub ahead of print).

49. Kim SR, Taniguchi M, Sasase N, Kim KI, Ninomiya T, Imoto S, Ando K, Mita K, Fuki S, Fukuda K, Kudo M, Sakamoto H, Inui K, Hayashi Y: Multicentric occurrence of HCC detected 3-4 years after AFP-L3 positivity. *Intern Med*, 2013 (in press).

50. Yang J, Kim SR, Kudo M, Hino O: Recent advance in the management of chronic hepatitis B. *Hepat Res Treat*, 2013 (in press).

51. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Lowenthal SP, Lanzaone 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*, 2013 (in press).

52. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, 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*, 2013 (in press).

53. Minami Y, Kudo M: Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver*, 2013 (in press).

54. Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, Kudo M, Mochizuki T: Hypovascular nodules in chronic liver disease: risk factors

for developing hypervascular hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 2013 (in press) .

55. 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*, 2013 (in press).

56. 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, Kudo M: 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*, 2013(in press).

2. 学会発表

・矢田典久、萩原智、工藤正俊：超音波エラストグラフィによる非アルコール性脂肪性肝炎診断、第98回日本消化器病学会総会 S8、2012/04/19

・矢田典久、工藤正俊：超音波エラストグラフィによる非アルコール性脂肪性肝炎診断、日本超音波医学会 第85回学術集会 WS6、2012/05/25

- ・矢田典久、工藤正俊：Real-time Tissue Elastography による非アルコール性脂肪性肝炎の囲い込み、第 48 回肝臓学会総会 WS22、2012/06/07
- ・矢田典久、萩原智、工藤正俊：超音波エラストグラフィによる非侵襲的肝病態診断、超音波医学会地方会 シンポジウム、2012/10/06
- ・矢田典久、藤本研治、工藤正俊：Support Vector Machine を用いた Real-time Tissue Elastography による F Stage 推定値、JDDW2012 WS11、2012/10/11

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

平成24年11月

USE論文賞（応用物理学会論文賞）」受賞

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よる線維化診断ソフトの開発）

研究分担者 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

研究要旨：組織弾性を表すひずみ像をもとに特徴量を抽出し、重回帰解析により線維化 stage の指標となる Lfindex を求める手法について検討した。前年度の組織モデル解析結果をもとに臨床データを解析した結果、特徴量の組合せを最適化することで、推定精度の向上が可能であることが示された。さらに、新たな特徴量の抽出による stage 推定法についても検討し一定の成果が得られた。

A. 研究目的

Real-time Tissue Elastography (RTE) は、触診のように圧迫で生ずる組織ひずみをもとに、実時間で組織の硬さの分布像を構築するもので、癌腫瘍等の診断用に開発されたが、さらに、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 RTE 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

以下の 2 つの項目を中心に検討を進める。

- (a) 慢性肝炎の線維化モデルの構築
- (b) ひずみ像からの定量的特徴量の抽出

まず (a) については、腫瘍のような限局性の組織変性と異なり、びまん性疾患の慢性肝炎において、線維化による組織構造や性状の変化が、組織弾性像にどのように反映するかについては殆ど知られていない。そこで、昨年度は、線維化の進行に伴う線維化と結節を再現する組織モデルを用いたシミュレーションにより、線維化とエラストグラフィ（ひずみ像）との関係を調べた。その結果、図 1 に示すように、stage の進行に伴い、臨床データと同様、ひずみ像に斑点状の硬化部が増大する様子が確かめられた。

(b) については、(a) の組織モデルでの検討結果を用いて、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。昨年度は、組織モデル解析で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。その結果、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。

今年度は次の段階として、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た。さらに、新たな特徴量の抽出による stage 推定法についても検討した。

[臨床データ]

近畿大学、大阪市立大学において、右肋間走査にて以下の 166 例の肝臓のエラストグラフィを取得した。

- ・肝炎 151 例 (B 型 46 例、C 型 105 例)
F0:F1:F2:F3:F4= 4 : 68 : 29 : 16 : 34 例
- ・健常者 15 例

[解析方法]

- (1) 重回帰計算式パラメータの最適化
特徴量としては、ひずみ像 (ROI 内で正規

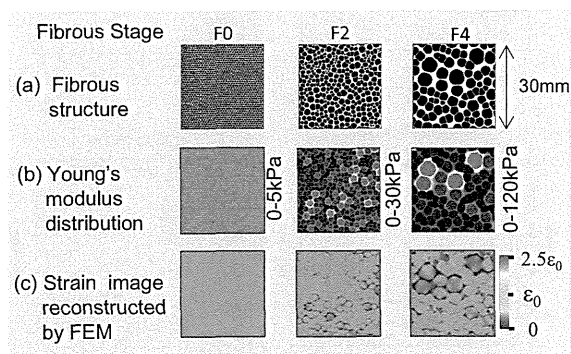


図 1 組織モデルによる線維化 stage の進行に伴う結節の増加とひずみ像の変化の解析

化したひずみ値の分布)から、統計的な特徴量としてヒストグラムの平均 (MEAN)、分散 (SD)、歪度 (SKEW) 等を、また形態的な特徴量として、硬化部に対応する低ひずみ領域の面積 (AREA)、形状の複雑度 (COMP) 等を抽出し、重回帰分析により、線維化 stage の指標として LF index を算出した。また、ステップワイズ法により重回帰計算の変数の選定を行い、stage 推定の精度の違いを評価した。

(2) 新規特徴量抽出の試み

線維化 stage の進行に伴う結節の増加を反映する新たな特徴量の抽出を試みた。イルタで処理して得られる複数の画像に対し、6つのヒストグラムを求め、それらを入力とする Support Vector Machine (SVM) の学習により、Stage の識別を行った。

〔倫理面への配慮〕

本研究において研究代表者、研究分担者が、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の保護等に配慮して行っており、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

(1) 重回帰計算式パラメータの最適化

表 1 において方法 1 は、これまで、我々が標準的な解析法として用いているものである。即ち、以前計測された 310 症例を学習データに用い、9 個の特徴量について求めた重回帰計算式を、今回、新たに得た 166 例に適用し

て LF index の算出をした場合である。

方法 2 は、同じ 9 個の特徴量であるが、学習師データに 166 例の一部を用いて、交差検証法で、残りのデータの LFindex を算出し精度を評価した。方法 3 は、ステップワイズ法にて特徴量の組み合わせを変えながら、ケース 2 と同様に解析した結果で、用いた特徴量は 7 個である。また、方法 4 は、同様にして

表 1 重回帰解析の条件

	学習データ	重回帰計算式に使用した特徴量	特徴量の個数
方法 1	計 310 症例 (肝臓 51 巻 9 号, 2010)	MEAN, SD, AREA, COMP, ASM, ENT, IDM, SKEW, KURT	9
方法 2	計 166 症例の一部 (交差検証法)	同上	9
方法 3	同上	MEAN, SD, COMP, ASM, ENT, IDM, CON	7
方法 4	同上	SD, AREA, COMP, ENT, SKEW	5

表 2 ROC 解析の結果

	F0—F1	F1—F2	F2—F3	F3—F4
方法 1	0.846	0.833	0.887	0.863
方法 2	0.934	0.863	0.901	0.872
方法 3	0.936	0.868	0.901	0.872
方式 4	0.906	0.865	0.909	0.874
SVM	0.865	0.800	0.862	0.857

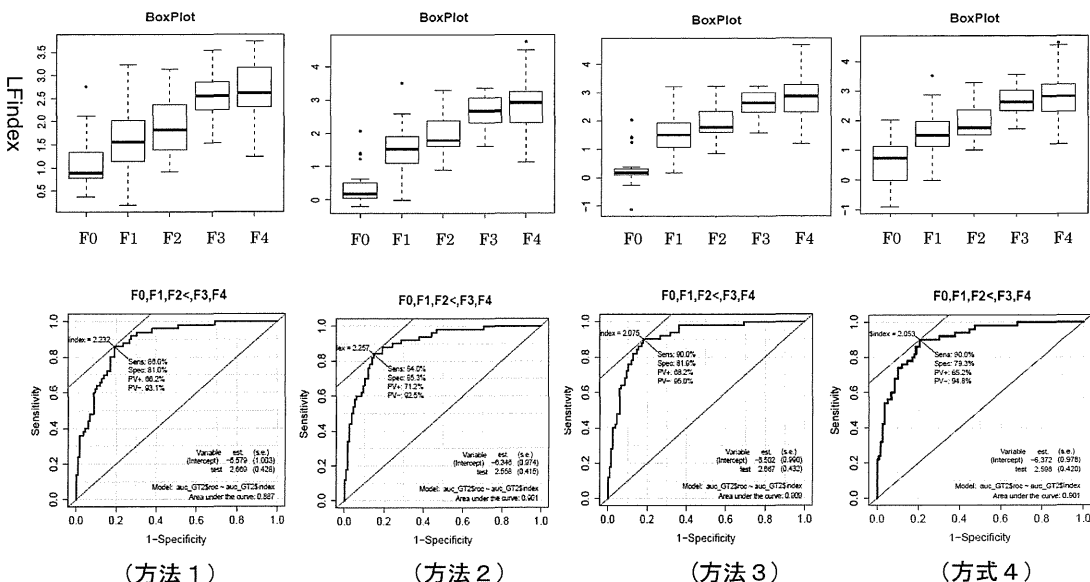


図 2 LF-index と線維化 stage との関係 (上段) と、ROC 曲線 (F2—F3) (下段)

5個の特徴量まで減らして解析した。

図2は、方法1-4について得られたLFindexと線維化stageとの関係、およびF2とF3の識別に対して得られたROC曲線を示す。また、表2にROC解析結果を示す。

これを見ると、方法1では、新規に取得した166症例に対しても比較的良好的な識別結果が得られており、手技や母集団の違いに依存することなく推定が可能なが示されている。これに対し、方法2では、学習による重回帰式の適応が十分になされた結果、方式1よりもLFindexのばらつきが減り、推定精度が向上しているのが分かる。

方式3では、特徴量の組み合わせを7個に変えたことで、特に、F0とF1間でAUCが、0.936と識別能が向上している。一方、方式3では、5個の特徴量を用いた場合、F2とF3間のAUCが最大の0.909になった。

(2) 新規特徴量抽出の試み

図3は、ひずみ像について、周波数特性の異なる空間フィルタを用いて処理した結果で、右下へ行くに従いより大きな結節を強調する出力となる。右はそれらから求めた各ヒストグラムで、これをもとにSVMに入力して識別する。これも交差検証法で156症例を学習データとし、10症例を試験データとして用いた。ROC解析の結果は、表2に示すように、AUCは重回帰推定に比べるとやや劣るもの、0.85前後と方式1程度の値となった。

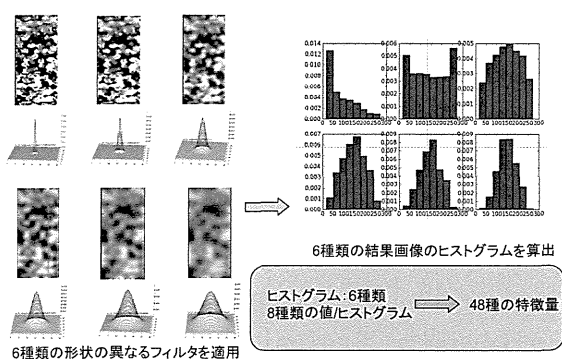


図3 周波数フィルタによる新規特徴量の抽出

D. 考察

重回帰計算式パラメータの最適化については、現在、標準的には9つの特徴量を用いて、310症例にもとづく計算式を用いているが、これらは学習データの選出や計算式の抽出が

適切に行われており、新たに取得したデータに対しても推定は、安定して行えることが確かめられた。一方で、細かく見ると、各特徴量のLFindexに対する寄与率はstageにより異なり、精度を上げるには、線維化stageでの識別をどこに設定するかで、最適な特徴量の組み合わせや識別式は異なることも明らかになった。全体的に、特にF0-F1のF2-F3の識別で高い精度を示しており、前者からは通常の超音波検査では難しい早期での異常検出が期待できる。

また、空間フィルタを用いた新規特徴量出については、重回帰推定と同程度の性能が得られたが、今後、フィルタ特性や、SVMの最適化により、精度の向上をはかることが必要と言える。

E. 結論

ひずみ像の特徴量から重回帰解析により線維化stageの指標となるLFindexを求める手法について、前年度の組織モデル解析結果をもとに臨床データを解析した。その結果、特徴量の組合せを最適化することで、推定精度の向上が可能であることが示された。さらに、新たな特徴量の抽出によるstage推定法についても検討し一定の成果が得られたが、今後一層の性能向上について検討する。

F. 研究発表

1. 書籍

[1] 椎名 毅：実践医用画像解析ハンドブック(第5章3節 肝画像解析—超音波エラストグラフィ)、オーム社、2012.

2. 論文発表

[1] 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 ImagingJpn. Japanese Journal of Applied Physics, 51, 2012, pp. 07GF11-1~8.

3. 学会発表

[1] T.Shiina, “Quantitative Evaluation of Liver Fibrosis Based on Ultrasound Tissue Elasticity Imaging and Mechanical Model Analysis,” 5th Biomedical Engineering International Conference, Ubonrachathani, 5 December, 2012.

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

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

研究要旨：C型慢性肝炎の肝線維化についてReal-time Tissue Elastography®を用いた非侵襲的肝線維化評価法により定量的評価をしたところ、炎症の影響を受けず、良好な線維化評価が可能であった。

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、炎症の影響を受けることなく定量的な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、市立貝塚病院、近畿大学医学部附属病院で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295例と健常者15例の合計310例を対象とした。RTE画像から得られた9種類の特徴量を独立変数とし組織病理線維化診断F stageを従属変数として重回帰分析を行い、Liver Fibrosis Index (LF Index)を算出し、肝線維化および肝組織の炎症 (Ggrade) との相関を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究開始前に南和歌山医療センター市立貝塚病院および近畿大学医学部附属

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、個人の特定が出来ないように配慮した。

E. 結論

RTEは肝組織での炎症 (grading) の影響を受けることなく、LF Indexは病理組織のstagingに有意に相関し、線維化を良好に反映した。

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. 論文

Novel Image Analysis Method using Ultrasound Elastography for Non-invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C.

Oncology 2013; 84 (supple 1):3-12.

2. 学会発表

C型肝炎IFN治療におけるReal-time Tissue Elastographを用いた非侵襲的肝線維化評価法（超音波医学2012； 39, Suppl, S262）

C型慢性肝炎に対するPEG-IFN（/RBV）療法の治療効果とLF Index経時的変化の検討（肝臓 2012； 53, Suppl(2), A709）

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 消化器内科 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関連に関して検討する。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患者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（ $p<0.001$ ）。一方、2010年から2012年の間に当院にて肝生検及び同時期にRTEを施行した慢性肝疾患患者140人での検討では、線維化stage F0, F1, F2, F3, F4別のLF index（Liver fibrosis index, RTEの9個のパラメーターから算出）の中央値はそれぞれ2.02, 2.34, 2.34, 2.83, 3.05であり、線維化の進展に従ってLF indexが高くなる傾向が認められた。

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等が従来より用いられているが、侵襲的肝線維化診断方法の一つとして、超音波Elastographyの臨床的有用性が本研究により確立することが期待される。

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. 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,

2. 学会発表

1. 那須章洋, 丸澤宏之, 千葉 勉
ワークショップ；本邦における薬剤耐性HCVクローンの潜在頻度の次世代シーケンサー解析
第48回日本肝臓学会総会 2012. 06. 07-08 金沢
2. 那須章洋, 木村 達, 大崎往夫
シンポジウム；当院におけるgenotype1型C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法の初期治療効果について
第16回日本肝臓学会大会（JDDW2011）
2012. 10. 10-11 神戸
3. 細川貴範, 大崎往夫, 泉 並木
ワークショップ；多施設共同研究による非B非C肝癌の実態
第16回日本肝臓学会大会（JDDW2011）
2012. 10. 10-11 神戸
4. 犬塚 義, 上田佳秀, 丸澤宏之, 井口恵里子, 竹田彦彦, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 幡丸景一, 邊見慎一郎,
齋藤澄夫, 那須章洋, 西川浩樹, 喜多竜一, 木村達, 大崎往夫
観察期間中にHBs抗原消失を認めた肝癌症例9例の検討
第16回日本肝臓学会大会（JDDW2011）
2012. 10. 10-11 神戸

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 24 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

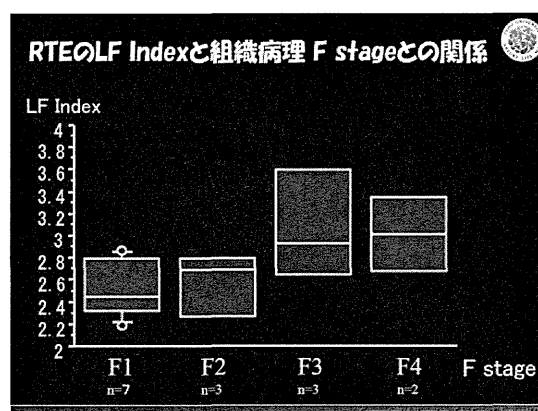
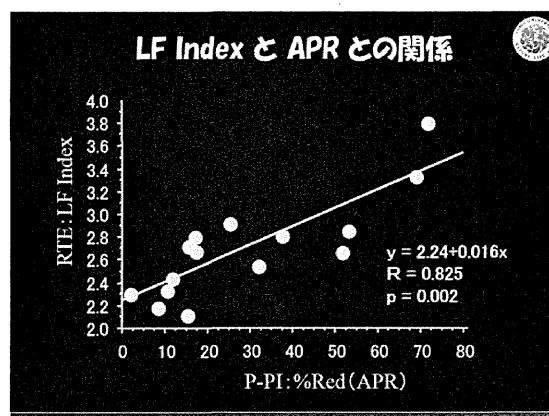
組織学的に診断の得られたC型およびB型慢性肝疾患に対しRTEおよび造影超音波検査を施行する。RTEでは13種のパラメータが得られるが、そのうちLFインデックスが現時点では最も線維化と相関するとされている。このインデックスはRTEで得られる組織ゆがみを数値化パラメータ化したものであるが、その値にはステージF1-2までの進行度病変においては炎症の活動性が影響を与えまた、組織の鬱血など血流因子も景況することがすでに報告されている。本年度はSonazoid®造影超音波早期血管相染影動態から肝実質灌流の動脈化係数 (Arterio-portal ratio: APR) を算出し、RTEの結果と比較検討することによりRTEのパラメータが持つ意義およびそ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。特に病変の進展とともにもたらされる肝実質灌流の動脈化が硬さに影響している可能性が高い。動脈血流は明らかに門脈血流よりも圧力が高く、それによって肝実質が灌流されると

いうことはすなわち、類洞圧の上昇を意味する。これはボールに高圧の空気を満たすのと同じで、肝の硬度を増加させることは容易に推測できる。このAPRは病変の進展に相関し、それ自体も線維化ステージと比較的良好な相関を示すことはすでに報告済みであるが、LFインデックスがそれと相関するという事は、すなわちLFインデックスを含むRTEのパラメータは、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

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, Oct.2012

2. 学会発表

Noritaka Wakui, Ryuji Takayama, Yasushi Matsukiyo, Takenori Kanekawa, Mioe Ichimori, Takanori Mukozu, Michio Kogame, Mie Shinohara, Masao Shinohara, Hidenari Nagai, Koji Ishii, Yasukiyo Sumino: Evaluation of liver fibrosis and liver function in chronic hepatitis C by contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid using arrival-time parametric imaging. *Digestive Disease Week 2012*, 2012.5.19, San Diego, CA.

Yasushi Matsukiyo, Noritaka Wakui, Ryuuji Takayama, Mioe Ichimori, Yasukiyo Sumino: Usefulness of perfusion parametric imaging for

follow-up of patients with alcoholic hepatitis. 2012 ISBRA world congress, 2012.9.11, Sapporo, Japan.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

研究課題名 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。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26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106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例であり登録はすでに500例をこえている。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。当科ではVTTQ (ARFI)とも比較検討を予定している。また今後は新たに手術症例を使用しRTEが針生検より優れた肝線維化診断能を有していることを証明する予

定である。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

別表

2. 学会発表

1. EOB-MRI can predict the appearance of severe side effects of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma The 63rd AASLD NOV.9-13,2012 Boston, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし。

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

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

C型慢性肝疾患において肝線維化を診断することは発癌リスクを評価する上で临床上重要である。非侵襲的肝線維化測定法として、Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) はPush Pulseの送信により生じた組織の歪みが元に戻る際に発生するせん断弾性波速度 (shear wave velocity : Vs) の測定により組織の硬度を定量化可能であり、線維化の層別化が可能であることが報告されている。一方で、肝硬変患者の中でもVsの値には差異があり、より高度の線維化進行例の存在が示唆される。VTTQを用いた超高線維化群の層別化による肝癌リスク評価の検討を行った。

B. 研究方法

対象は、組織評価でF4と判定された例及び画像診断や門脈圧亢進症を合併するなど臨床的に肝硬変と診断されたC型肝炎患者125例。平均年齢72.3±8.1歳。男性65例、女性60例。担癌（肝細胞癌）患者71例。使用機種は持田シーメンス社 Acuson S2000。右肋間走査で肝右葉の肝表から2cmの部位にROIを設定し、VTTQを用いてVsの測定を10回施行し、その平均値を算出した。担癌患者と非担癌患者でVsを比較し、ROC曲線を用いてVsのcut off値を求め、超高度線維化群の肝細胞癌リスクを検討した。同時にRealtime tissue

elastography (RTE) も行い比較検討する。（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する。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。

C. 研究結果

全症例でのVs平均値は 2.32 ± 0.77 でVs範囲は0.95-4.12であった。非担癌患者と担癌患者では平均年齢はそれぞれ 70.1 ± 8.4 歳、 73.9 ± 7.6 歳で有意差 ($p=0.009$) を認めた。Vs平均値はそれぞれ 2.12 ± 0.81 m/s、 2.47 ± 0.71 m/sで有意に担癌患者で高値であった ($p=0.012$)。ROC曲線を用いてVsのcut off値を算出し、最適cut off値は2.35とした。Vs>2.35の超高線維化群は57例であり、そのうち担癌患者は40例（70.2%）であり、計算上の肝細胞癌リスクは約2.6倍であった。RTEとの比較は今後行う。

D. 考察

硬変肝でのVs値範囲は広く、肝組織の硬度がより高い群を認めた。担癌患者ではVsが高く、組織硬度のより高い群は発癌リスクも高いことが推察された。

E. 結論

非侵襲的線維化評価法による線維化評価は、C型肝炎患者をさらに層別化し、

より肝細胞癌リスクの高い症例の判定にも使用できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文

2. 学会発表

第85回日本超音波医学会学術集会

「Virtual Touch Tissue Quantification
を用いたC型肝炎患者における肝細胞
癌高危険群判定」)

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

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 孝田 雅彦

鳥取大学医学部機能病態内科学

A. 研究目的

慢性肝疾患において、肝線維化は発癌・門脈圧亢進症・肝不全のリスク因子であり、治療適応を決める重要な因子である。最近 肝生検にかわる非侵襲的な肝線維化評価法が検討されてきた。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)はその有用な方法の一つとして報告されている。今回RTEによ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立を目的とし、さらにずり弾性波による硬度測定 (ARFI: acoustic radiation force impulse) との比較を行う。

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。ARFIは肝表面より2-3cmの部位にROIを設定し左葉と右葉で測定した。

（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

これまで慢性肝疾患患者60例にRTEを測定した。8例(13.3%)は腹水(2例)、肥満(6例)のため測定ができなかった。測定が可能であった52例中肝組織検査を施行した症例、あるいは臨床的に明らかな肝硬変症例を含めた29例でRTEと組織所見を比較すると、一致率は65.5%。 κ 値は0.536 ($p=0.001$)であった。RTEで肝硬変の12例全例をF4と診断したが、F3を1例、F4と診断した。2ランク以上の差があったものは、F0 4例中2例をRTEでF2と診断し、F1 7例中1例をRTEでF3と診断した。したがって、軽度の線維化例で誤差が大きかった。ARFIについては現在症例を収集している。

D. 考察

今回60例の検討で13.3%の症例で測定ができなかった。特に腹壁が厚い肥満症例において測定が困難であった。これはFibroscanにおいても同様の報告がある。ARFIはこのような問題が回避できる可能性が高く、次年度において比較する予定である。

肝硬変のRTE及び臨床病理診断の一致率は極めて高く、信頼に足るものであるが、

F0-F1といった軽度の線維化症例において2ランク以上の誤差を認める症例があった。これらは測定に影響を与える線維化以外の因子の影響が相対的に大きくなるためと考えられる。今後F0-F1の診断能を改善する必要があり、ARFIとの比較検討を行う予定である。

E. 結論

腹水例肥満例で測定が困難な症例もあるが、肝硬変の診断は正確である一方、軽度の線維化例では測定誤差が大きいことがあり、さらに検討が必要である。

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

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

無し

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 (肝炎関係研究分野))
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

ソラフェニブを中止した肝細胞癌症例の服用期間に寄与する因子に関する研究

研究分担者 佐藤秀一 島根大学医学部附属病院光学医療診療部・准教授

研究要旨

進行肝細胞癌症例においてソラフェニブの服用期間に寄与する服用開始前の因子について検討し、アルブミン、%プロトロンビン時間、年齢が関連していることが明らかとなった。

A・研究目的

早期にソラフェニブの服用を中止した症例は予後が悪いことから、治療開始前にソラフェニブの早期中止を予測する治療前因子について検討した。

B. 研究方法

対象：平成21年6月から平成24年3月までの期間に、島根大学医学部附属病院でソラフェニブによる治療を導入した肝細胞癌患者43症例。

方法：服用期間が28日未満の症例と28日以上

の症例について服用中止理由を比較検討した。
(倫理面への配慮)

通常診療の後ろ向き解析であるので倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

ソラフェニブ投与28日以上投与例は30例で28日未満の症例は13症例であった。28日未満投与例では肝障害を認めた5症例中3症例がChild-Pugh grade Bであり、そのうちの2例は肝不全所見を認めた。皮疹を3症例認め、いずれも多形紅斑であった。

ソラフェニブの服用期間に寄与する服用開始

前の因子ではアルブミン、%プロトロンビン時間が正の相関 (各々 $r=0.36$ 、 $P=0.02$ 、 $r=0.40$ 、 $P=0.01$) を、年齢が負の相関 ($r=-0.34$ 、 $P=0.03$) を示した (Table)。アルブミン、%プロトロンビン時間、年齢の3因子を説明変数として判別式を求めると、 $Z = 1.367 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.045 \times \text{PT\%} - 0.01 \times \text{年齢 (歳)} - 8.534$ となり、判別率的中率は76.9%であった (Figure)。

D. 考察

ソラフェニブ服用開始後28日未満で服用を中止した13例のうち、Child-Pugh grade Bは3例であり、grade B症例の50%であった。その中止理由は2症例が重篤な肝障害であり、やはりgrade Bに対する投与は推奨できないと思われた。

ソラフェニブ服用期間とAlb、PT%、年齢に相関を認めたので、Childはのなかでもでもさらにアルブミン、%プロトロンビン時間が保たれている時期に治療を導入することが重要であると思われた。

E. 結論

進行肝細胞癌症例においてソラフェニブの服用期間に寄与する服用開始前の因子ではアルブ

ミン、%プロトロンビン時間、年齢が関連していることが明らかとなった。

分野：ソラフェニブを中止した肝細胞癌症例の服用期間に寄与する因子の検討。

Table: Relationship between duration of sorafenib administration and some parameters

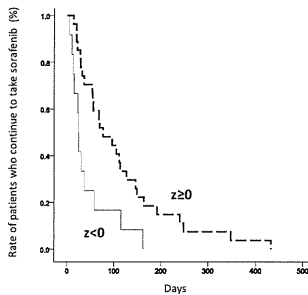
	correlation coefficient *	P value
Child-Pugh grade (A or B)		0.39**
Alb (g/dl)	0.36	0.02
T-Bil (mg/dl)	-0.01	0.90
PT%	0.40	0.01
NH ₃ (μg/dl)	-0.07	0.69
Ascites		0.08**
sorafenib (800 or 400mg)		0.39**
age (yr)	-0.34	0.03
eGFR (ml/min/BSA)	0.12	0.42
Body weight (kg)	0.20	0.19
AST (IU/l)	0.10	0.51
ALT (IU/l)	0.18	0.25
Plt (x10 ⁴ /μl)	-0.07	0.63

* Spearman's rank correlation coefficient検
** Chi-squared test

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

Figure: Expected duration of sorafenib administration estimated by serum albumin, % prothrombin time and age (discrimination analysis)



F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

2. 学会発表

- ① 第48回日本肝臓学会総会(金沢:齋藤 幸, 飛田博史, 花岡拓哉, 加藤隆夫, 三代 剛, 三宅達也, 佐藤秀一, 天野祐二, 木下芳一.
オープンワークショップ: 肝臓化学療法: 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ中止例における投与期間に寄与する因子の検討。
- ② 第98回日本消化器病学会中国支部例会、第109回日本消化器内視鏡学会中国支部例会(宇部): 飛田博史, 佐藤秀一, 木下芳一, 比良英司, 田島義証: 合同シンポジウム: 消化器癌治療のパラダイムシフト 肝胆膵

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

研究分担者 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

肝生検の前後あるいは肝切除前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。肝生検あるいは肝切除術は、さまざまなリスクを伴うが、本試験は参加の有無に関わらず肝生検あるいは肝切除術が、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

現在当院では28症例の検討を行った。今後更に症例数を増やし、詳細な検討を行っていきたい。

D. 考察

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。

E. 結論

肝生検や肝切除術など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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

第16回日本肝臓学会 ポスター発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし