

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化についての検討

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝線維化 stage の改善を評価するために、IFN 治療を施行した 74 例の C 型慢性肝炎患者の肝硬度の変化を ARFI を用いて検討した。測定は IFN 治療前、治療終了時、治療後 1 年の 3 点で行った。治療前の Vs 値は SVR 群では NR 群に比べて有意に低かった。IFN 治療による Vs 値の変化については、SVR 群では治療終了時に有意に低下し、1 年後にさらに有意に低下しており、肝線維化が改善していることが示唆された。一方 Relapser 群と NR 群では、治療終了時、治療後 1 年で Vs 値の有意な改善が認められなかった。

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝硬度の変化を評価することにより、治療効果の予測や効果判定（肝線維化進展度の改善）などについて有用な情報を提供できるものと考えられる。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対して、C 型肝炎ウイルス（HCV）の除去を目的としてインターフェロン（IFN）治療が行われている。HCV の消失が効果判定の指標とされている。しかし治療の最終的な目標は肝硬変や肝癌への進展を防ぐことであり、治療後の肝線維化 stage の改善を評価することが必要である。近年、開発された ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) を用いた肝硬度測定は、超音波により直接肝臓の硬さを評価する技術であり、肝線維化 stage の評価に有用な方法として確立されつつある。そこで、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝線維化 stage の改善を評価するために、ARFI を用いて肝硬度の変化を検討した。

B. 研究方法

藤田保健衛生大学病院肝胆膵内科にて 2009 年 9 月～2012 年 8 月までに IFN 治療を行った C 型慢性肝炎患者のうち、肝硬度測定を施行した 74 例（男性 35 例、女性 39 例、平均年齢 57.1 ± 12.0 歳）を対象とした。

ARFI の測定は、シーメンス・ジャパン株式会社製超音波診断装置 ACUSON S2000 を用いて行っ

た。右肋間走査にて計 10 回行い、中央値を測定値（Vs ; m/sec）として用いた。なお、測定は IFN 治療前、治療終了時、治療後 1 年の 3 点で行った。IFN の治療効果により著効（SVR）群、再燃（Relapser）群、無効（NR）群に分け検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では医療保険の適応が認められている範囲で治療が行われた。ARFI は非侵襲的に肝硬度を測定でき、患者に苦痛や健康被害をきたすものではない。また患者の個人情報の守秘については十分な注意を払った。

C. 研究結果

IFN 治療前における検査値の比較（表 1）：治療前のヒアルロン酸値は、SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した（ $p = 0.0152$ ）。肝線維化 stage は NR 群、Relapser 群、SVR 群の順に高い傾向があった（ $p = 0.0570$ ）

	SVR群 (36)	Relapser群 (16)	NR群 (22)
性別 (女性/男性)	20/16	4/12	11/11
Age (year)	53.5(43.5-65.8)	62.5(54.0-66.8)	60.0(47.0-69.0)
AST (IU/L)	36.0(23.3-56.0)	45.5(37.8-76.5)	62.0(44.8-88.0)
ALT (IU/L)	42.5(25.0-62.3)	47.0(36.3-116.5)	58.0(34.8-95.0)
血小板数 (X10 ³ /μL)	15.8(12.9-19.1)	15.4(12.6-20.6)	11.8(9.0-18.8)
ヒアルロン酸 (ng/mL)	50.0(34.5-78.0)*	132.0(60.5-185.3)	121.0(85.0-257.5)*
肝線維化 stage (0/1/2/3/4)	3/9/7/4/1**	1/3/3/3/3**	1/1/1/7/3**
炎症 grade (0/1/2/3)	5/8/1/1/0	0/6/6/1	1/2/8/2

* : $p=0.0152$ ** : $p=0.0570$

IFN 治療前、治療終了時、治療後 1 年における治療効果別の Vs 値の比較 (表 2): 治療前の Vs 値は、SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した ($p = 0.0101$)。治療終了時の Vs 値は、SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した ($p < 0.0001$)。治療後 1 年の Vs 値は、SVR 群では Relapser 群に比べ有意に低値を示し ($p = 0.0163$) SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した ($p = 0.0003$)。

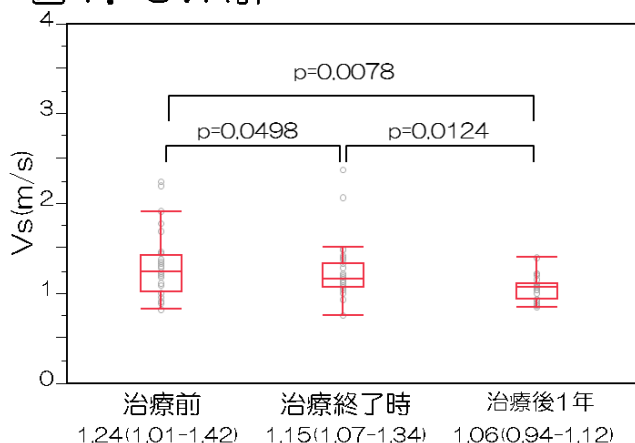
表 2. 治療効果別の Vs 値の変化

	治療前	治療終了時	治療後 1 年
SVR 群	1.24 (1.01-1.42)*	1.15 (1.07-1.34)**	1.06 (0.94-1.12)***,****
Relapser 群	1.34 (1.19-1.61)	1.27 (1.15-1.55)	1.20 (1.09-1.80)**
NR 群	1.63 (1.21-1.96)*	1.54 (1.25-1.89)**	1.64 (1.16-1.81)***

* : $p=0.0101$ ** : $p<0.0001$ *** : $p=0.0163$ **** : $p=0.0003$

IFN 治療経過における Vs 値の変化: SVR 群では、治療前と治療終了時 ($p=0.0498$)、治療前と治療後 1 年 ($p=0.0078$)、治療終了時と治療後 1 年 ($p=0.0124$) の間に有意差を認めた (図 1)。

図 1. SVR 群



一方、Relapser 群および NR 群では有意差は認められなかった (図 2、図 3)。

図 2. Relapser 群

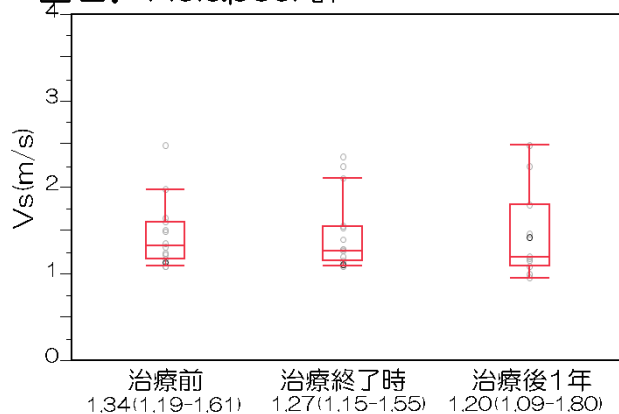
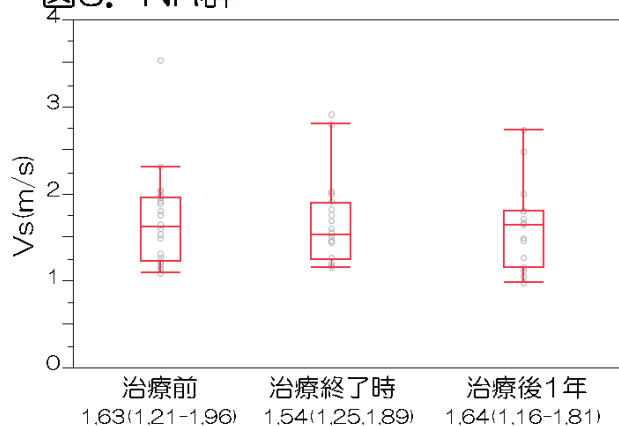


図 3. NR 群



D. 考察

治療前の Vs 値は SVR 群では NR 群に比べて有意に低かった。IFN 治療による Vs 値の変化については、SVR 群では治療終了時に有意に低下し、1 年後にさらに有意に低下しており、肝線維化が改善していることが示唆された。一方 Relapser 群と NR 群では、治療終了時、治療後 1 年までに Vs 値の有意な改善が認められなかった。SVR 群と Relapser 群では、治療終了時点でウイルスが消失している点では同様であるが、Relapser 群では Vs 値が改善しておらず、肝線維化の改善において差があることを示唆する所見であり、今後症例数を増やしてさらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝硬度の変化を評価することは、治療効果の予測や効果判定 (肝線維化進展度の改善) などについて有用な情報を提供できるものと推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) T. Nishikawa, S. Hashimoto, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Mizuno, H. Shimazaki, T. Kan, K. Nakaoka, Y. Takagawa, M. Ohki, N. Ichino, K. Osakabe, K. Yoshioka. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2014; 20(5): 1289-1297.

2) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J Gastroenterol 2013; **48**(8): 996-997

3) Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? Hepatol Res 2013; **43**(2): 182-184

4) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K. Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. Hepatol Res 2013; **43**(6): 580-8.

2. 学会発表

1) 兒玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：BおよびC型肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査.第40回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜 2013.12.6

2) 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：NAFLDにおけるPNPLA3のSNPとARFIによるVs値との関係.第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐

阜 2013.12.6

3) K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.

4) N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y. Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.

5) T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.

6) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験.第17回日本肝臓学会大会ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

7) 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中

岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH 診断における肝硬度測定の有用性 ARFI による検討 . 第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

8) 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・吉岡健太郎：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化 ARFI による検討 第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

9) 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C 型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の発癌についての検討 . 第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

10) 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太郎：肝脂肪化と PNPLA3 遺伝子多型の関係 C 型慢性肝炎における検討 . 第 49 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

11) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院における C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法の使用経験 . 第 49 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

12) 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院における C 型慢性肝炎に対する Telaprevir を含む 3 剤併用療法の使用経験 . 第 99 回日本消化器病学会総会 ポスターセッション 鹿児島 2013.3.21-23

13) 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C 型肝炎治療困難例に対する瀉血、IFN 療法、脾摘/PSE 後の PEG-IFN 療法の検討 . 第 99 回日本消化器病学会総会 ワークショップ 鹿児島 2013.3.21-23

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
特になし