

厚生労働科学研究費補助金（肝炎関係研究分野研究事業）
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

(特医) 三和会 永山病院 消化器内科部長

(独) 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 院外研究員

研究要旨

C型慢性肝炎に対する治療による肝線維化の変化および発癌予測についてReal-time Tissue Elastography®を用いた肝線維化推定値であるLF IndexはIFN（/RBV）療法により改善がみられ、かつ、HCC発癌予測が可能であると考えられた。

藤本 研治

特定医療法人三和会 永山病院 消化器内科部長

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 院外研究員

ΔLFI/year) を求め、治療効果との関連を検討した。

検討2：対象は2009年5月から2013年5月迄に、肝生検を施行、LFIが経時的に評価可能であったC型慢性肝炎・肝硬変患者158例を対象とした。LFIは肝生検時に評価の後、6ヶ月毎に測定・評価、ΔLFI/yearを求め、発癌との関連を検討した。

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、以下の検討を行った。

検討1：C型慢性肝炎（CH-C）に対するIFN療法や肝庇護療法による肝線維化の経時的変化について、RTE肝線維化stage推定値であるLF Index（以下LFI）で評価が可能か検討した。検討2：LFIで評価した肝線維化進展度が肝細胞癌（以下HCC）発癌の予測をうるか検討を行った。

B. 研究方法

検討1：2005年5月から2012年11月迄に南和歌山医療センター、市立貝塚病院でPEG-IFN α 2a（/RBV）、PEG-IFN α 2b/RBV、IFN β （/RBV）療法を施行し、RTEの投与前と投与開始後におけるLF Indexが評価可能であったCH-C患者74例、未治療および肝庇護療法症例21例を対象とした。RTEによる非侵襲的肝線維化評価法であるLFIは治療直前の肝生検時に評価の後、6ヶ月毎に評価、平均変化年率（（治療前LFI-最終測定LFI）/観察日数×365日）（以下

（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

検討1：LFI変化年率はIFN投与群 $-0.32/\text{年}$ 、無治療・肝庇護療法群 $0.12/\text{年}$ ($p=0.011$) とIFN投与群は無治療・肝庇護療法群に比しLFIの改善率が有意に良好であった。LFIはIFN（/RBV）療法により改善がみられ、良好な肝線維化評価法である。

検討2：肝生検時のLFIはHCC： 3.312 ± 0.237 、non-HCC： 1.897 ± 0.091 ($p < 0.001$) とHCC例で有意に高値であった。全観察期間におけるΔLFI/yearはHCC： 0.356 ± 0.127 、non-HCC： -0.073 ± 0.045 ($p < 0.003$) と変化年率増加例で発癌を認めた。このうち肝生検時LFI 1.5未満ではHCC発癌は認めず、1.5以上2.5未満症例のΔLFI/yearはHCC： 0.476 ± 0.228 、non-HCC： -0.036 ± 0.058

($p < 0.05$)であったが、LFI 2.5以上の症例のHCCの有無には Δ LFI/yearは有意差を認めなかった。以上より肝線維化進展例であるLFI 2.5以上は発癌の高リスク群と考えられ、LFI 2.5未満1.5以上の症例においても Δ LFI/yearの急速増加例ではHCCが認められた。LFI および Δ LFI/yearはHCC発癌予測が可能と考えられた。

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.

JSUM Ultrasound Elastography Practice Guideline: Liver. J Med Ultrasonics 2013; 40: 325-357

2. 学会発表

ウイルス性慢性肝疾患における三次元 Real-time Tissue Elastography (R)を用いた線維化評価法の初期的検討
(日本超音波医学会第86回学術集会
86-消-031 2013年5月24日大阪)

Real-time Tissue ElastographyによるC型肝炎治療における非侵襲的経時的肝線維化評価法の有用性と Pitfall
(第49回日本肝臓学会総会
パネルディスカッション2 PD2-5
2013年6月7日 東京)

LF Indexによる非侵襲的肝線維化評価法を用いた肝細胞癌発生予測の検討
(日本消化器病学会第99回近畿支部例会
パネルディスカッション1
2013年9月28日 大阪)

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 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

平成25年1月から12月の間に、126名の慢性肝疾患患者において、RTEもしくはFibroScanを用いて肝線維化の評価を行い、以前の年度のデータと合わせ解析を行った。肝生検および同時期にRTEを施行した慢性肝疾患患者163人での検討において肝線維化Stage F0, F1, F2, F3, F4のRTEによる肝硬度の定量値（LF indexで表示）はそれぞれ1.98, 1.86, 1.90, 2.33, 2.35であり、ROC解析におけるF0-F2とF3-F4。群の識別能は、AUROC 0.73であった。一方、当院にて肝生検及び同時期にFibroScanを施行した慢性肝疾患患者108人での検討では、線維化stage F0, F1, F2, F3, F4別のヤング率（kPa）の中央値はそれぞれ5.25, 6.10, 9.80, 10.4, 17.6であり、ROC解析における肝硬変（F4）の診断能は、AUROC 0.91と良好であった。

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、コラーゲンIV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. Nishikawa H, Osaki Y. Clinical significance of therapy using branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 44:149-158, 2013
2. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T. The effect of long-term supplementation with branched-chain amino acid granules in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *J Clin Gastroenterol.* 47:359-366, 2013.

2. 学会発表

1. 米門秀行、木村 達、坂本 梓、齋藤澄夫、西島規浩、那須章洋、西川浩樹、岡部純弘、大崎往夫、谷口敏勝 Real-time Tissue Elastography と FibroScan による肝線維化診断能の比較 日本超音波医学会第40回関西地方会学術集会 2013.11.09 大阪

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 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

RTE・VTQ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のが病変のステージ評価すなわち線維化の評価であるが、近年、real-time tissue elastography (RTE) や virtual-touch quantification (VTQ) など非侵襲的線維化評価法が開発され、その有用性が注目されている。しかし得られる成績の信頼性に関しては未だ不明な点が多々あり、とくに線維化以外の因子による結果への影響の解明が急がれている。そこでRTE・VTQの成績と造影超音波により得られる血流情報とを比較し、組織内血行動態が線維化ステージ診断に及ぼす影響につき明らかとすることを目的に検討を行った。

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、VTQは実質内における剪断波の伝搬速度を測定するものである。いずれも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、VTQ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型慢性肝疾患に対しRTE、VTQ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。一方VTQは、組織内に設定したROIに特別な超音波を当てて動かし、生じた剪断波の伝搬速度を測定して組織の硬さを判定する。こちらも得られた数値は線維化と良好な相関を示し、慢性肝疾患の病変ステージ診断に有用であるが、鬱血や脂肪化、炎症浮腫などに影響されると言われている。そこで我々はSonazoid®造影超音波早期血管相染動態から肝実質灌流の動脈化係数 (Arterialization

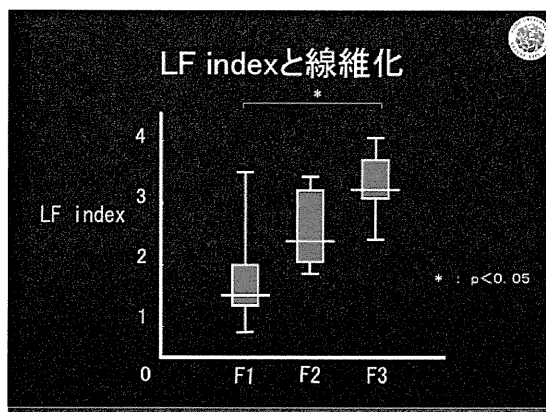
ratio: AR) を算出し、RTE、VTQの結果と比較検討することによりRTE、VTQのパラメータが持つ意義およびその有用性を明らかとする。

(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)、その結果を示しながら患者の承諾を得た。

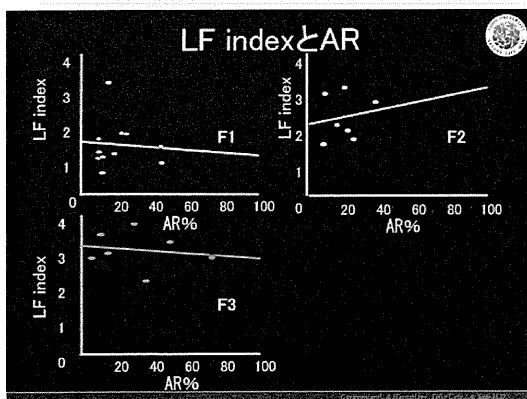
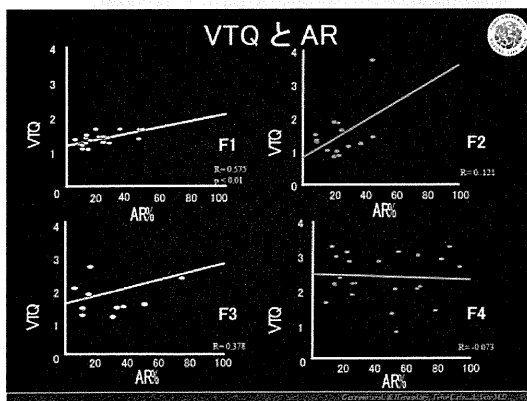
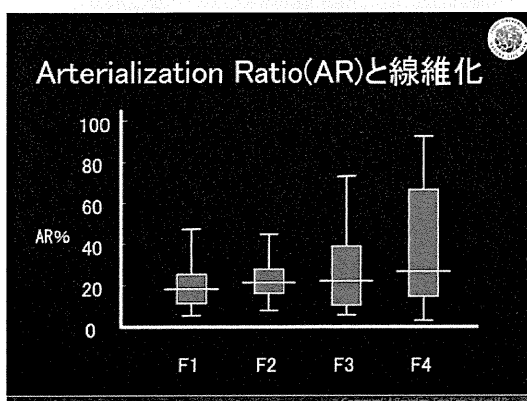
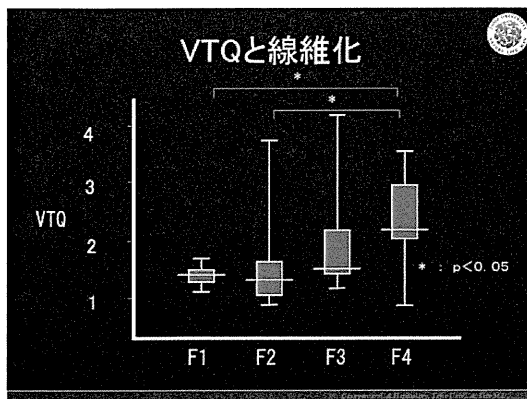
C. 研究結果

RTEのLF indexと組織線維化ステージは良好な相関を示した。



またVTQの剪断波伝搬速度、造影超音波によるARも組織線維化ステージと相関が得られた。

さらにLF index、VTQとARの関係を各線維化ステージ毎に比較検討したところ、VTQはF1-3でARと相関を示したが、LF indexはどのステージにおいても相関が認められなかった。



D. 考察

RTEは硬さの検査であるが、ステージ別に造影超音波の成績ARと比較したところ相関が得られなかった。したがって、RTEによるLF indexは血流の影響を受けずに肝実質のゆがみ、硬さ情報を提供するパラメータであることが示唆された。一方VTQはF1-3においては血流の影響を受けるが、F4にいたると影響されなくなる可能性が示唆された。当初は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大きく影響することを強く疑っていたが、進展した肝病変においては、強い線維化故に血流のような流体の影響は顕性化しない物と考えられた。

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、VTQは、普及を図る価値のある病変進展診断法と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kazue Shiozawa, Manabu Watanabe, Ryuji Takayama, Takahide Kudo, Kneichi Maruyama, Yasukiyo Sumino : Hepatic parenchymal hemodynamics of cholangitis with portal trunk thrombus using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid: delineation of so-called central and peripheral zonal differentiation by arrival-time parametric imaging. J Med Ultrasonics 40: 73-76, 2013.

Noritaka Wakui, Ryuji Takayama, Naohisa Kamiyama, Kojiro Kobayashi, Daigo Matsui, Yasushi Matsukiyo, Takenori Kanekawa, Takashi Ikehara, Koji Ishii, Yasukiyo Sumino: Arrival time parametric imaging using Sonazoid-enhanced ultrasonography is useful for the detection of spoke-wheel patterns of focal nodular hyperplasia smaller than 3 cm. Experimental and Therapeutic Medicine 5: 1551-1554, 2013

Kazue Shiozawa, Manabu Watanabe, Takashi Ikehara, Yasushi Matsukiyo, Koji Ishii, Yoshinori Igarashi, Yasukiyo Sumino: Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of ruptured hepatocellular carcinoma. Clin J Gastroenterol Vol 6, 334-337, 2013.6

2. 学会発表

○住野泰清, 松清靖, 池原孝: シンポジウム—ソナゾイド造影超音波を用いた肝実質微小循環解析の臨床診断的意義. 第 99 回日本消化器病学会総会, 2013. 3. 21, 鹿児島

○和久井紀貴, 高山竜司, 住野泰清: パネルディスカッション: 肝画像診断の進歩: Sonazoid[®]造影 US を用いた C 型慢性肝疾患における肝線維化と食道静脈瘤の診断法—門脈・肝動脈の血流バランスから評価する—. 第 49 回日本肝臓学会総会, 2013. 6. 6, 東京

○和久井紀貴, 高山竜司, 住野泰清: シンポジウム: C 型慢性肝疾患の線維化診断における Arrival-time parametric imaging の有用性について. 日本超音波医学会第 86 回学術集会, 2013. 5. 24, 大阪

○住野泰清, 松清靖, 小林康次郎, 和久井紀貴, 池原孝, 渡辺学, 工藤岳秀, 丸山憲一: パネルディスカッション: びまん性肝疾患の診療における造影超音波の意義. 日本超音波医学会第 86 回学術集会, 2013. 5. 24, 大阪

(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

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

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116人のエントリーを済ませている。今回現在までの追跡調査結果を報告した。

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。当科ではVTTQ (ARFI)とも比較検討を予定している。また今後手術症例を使用し針生検のサンプリングエラーを排除した症例でのRTEの優れた肝線維化診断能証明に対するエントリーも予定している。

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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

別表

2. 学会発表

Evaluation of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis C by EOB-MR imaging The 64th AASLD NOV.1-6,2013 ワシントンDC, USA

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

肝線維化評価におけるVirtual Touch Tissue Quantificationの
測定回数検討

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

慢性肝疾患における肝線維化評価は臨床重要である。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 (VTTQ) は非侵襲的に肝線維化を層別化できることが報告されている。Vsをより正確に評価するために1検査中に複数回の測定を行うが、その適正な回数について検討されている報告はない。今回我々は、肝線維化評価におけるVsの適正な測定回数の評価を行った。

B. 研究方法

対象は肝組織評価（針生検または手術検体）とVTTQを施行しえた172例。C型肝炎144例、B型肝炎8例、非B非C 20例。男性96例、女性76例。平均年齢69.9±9.3歳。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を10回測定し、10回の平均値（Mean10）、10回の中央値（Median10）、10回のうち最大値と最小値を除いた8回の平均値（Mean2-9）、最初5回の平均値（Mean5）、最初5回の中央値（Median5）、最初5回のうち最大値と最小値を除いた3回の平均値（Mean2-4）を計算し、F2以上の診断能、F3以上の診断能、F4の診断能をROC曲線を用いて比較した。

（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。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る。

C. 研究結果

F2以上の診断能におけるAUROCはMean10 : 0.904、Mean5 : 0.892、Median10 : 0.898、Median5 : 0.887、Mean2-9 : 0.904、Mean2-4 : 0.889であり、F3以上の診断能におけるAUROCはMean10 : 0.880、Mean5 : 0.872、Median10 : 0.875、Median5 : 0.869、Mean2-9 : 0.880、Mean2-4 : 0.872であり、F4診断能におけるAUROCはMean10 : 0.810、Mean5 : 0.800、Median10 : 0.816、Median5 : 0.800、Mean2-9 : 0.814、Mean2-4 : 0.806であった。10回測定においていずれもAUROCが高い傾向にあったが、いずれの計算法も0.8以上の良好な結果であり、5回の測定で十分な結果が得られた。

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

VTTQによる肝線維化診断は安定して測定可能であり、F2以上、F3以上、F4のいずれの診断においても5回測定で優れた診断能を有する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
第86回超音波学会総会「肝線維化評価におけるVirtual Touch Tissue Quantificationの測定回数検討」

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 孝田 雅彦 鳥取大学医学部 機能病態内科学 准教授

A. 研究目的

肝疾患における肝線維化は、肝生検による組織学的な評価がgold standardであるが、侵襲的であり、サンプリングエラーや合併症を起こすリスクもある。非侵襲的な肝線維化の評価方法として、近年様々な検査法が提唱されており、これまでReal time tissue elastography、Virtual touch quantificationについて報告した。今回慢性肝疾患患者に対して、より簡便に測定可能なtransient elastography（フィブロスキャン）を用いてその有用性について線維化予測式・線維化マーカーと比較し、検討した。

B. 研究方法

当院消化器内科にて、2013年7月以降、フィブロスキャンを施行した患者120人を対象に、線維化予測式、線維化マーカーとして7Sコラーゲン、フィブロスキャンによる肝硬度を比較した。フィブロスキャンは連続10回測定し、その中央値を用いた。線維化予測式にはAST Platelet ratio index (APRI)、FibroIndex、Fib-4を用いた。

（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

対象の平均年齢は、 59.2 ± 15.9 歳、男性は75人であった。全体では、Child-Pugh Gade A、B、Cが109人、8人、3人であった。成因別に見ると、C型肝炎が28人、B型肝炎が21人、脂肪肝・脂肪性肝炎が33人、アルコール性10人、自己免疫性肝炎9人、PBC 3人、薬物性肝炎 4人、その他12人であった。C型肝炎28人の平均年齢は 75 ± 12.9 歳で、男性は2人であった。

フィブロスキャンの平均肝硬度は、Child-Pugh Grade A、B、Cでは 10.1 ± 8.6 kPa、 38.0 ± 24.4 kPa、 68.6 ± 0.7 kPa と、肝硬度の悪化とともに上昇した ($p < 0.0001$)。肝硬度と線維化予測式・線維化マーカーとの相関をみると、7S コラーゲン ($r =$

0.885 、 $p < 0.0001$)、fibroIndex ($r = 0.574$ 、 $p < 0.0001$)、APRI ($r = 0.544$ 、 $p < 0.0001$)、Fib-4 ($r = 0.488$ 、 $p < 0.0001$)といずれも有意の正の相関を認め、特に7Sコラーゲンは強い相関を認めた。HCVのみで検討すると、7Sコラーゲン ($r = 0.717$ 、 $p < 0.0001$)、fibroIndex ($r = 0.497$ 、 $p < 0.0001$)、APRI ($r = 0.452$ 、 $p < 0.005$)、Fib-4 ($r = 0.372$ 、 $p < 0.011$) とほぼ同様の結果であった。

D. 考察

フィブロスキャンによる肝硬度は、Child-Pugh grade及び線維化マーカーと良好な正の相関を認め、特に7Sコラーゲンと強い相関を認めた。以上の結果から、フィブロスキャンは慢性肝疾患の進行度の評価に有用であると考えられる。今後は、治療による変化を線維化マーカーと比較検討したい。

E. 結論

フィブロスキャンによる肝硬度測定は線維化マーカー、線維化予測式と相関し線維化評価に有用と考えられる。

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
なし

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

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

ソラフェニブ服用期間に寄与する因子の検討に関する研究

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 HCC 症例でソラフェニブの服用を中止した症例について、服用期間に寄与する服用開始時の因子を検討する。

A. 研究目的

ソラフェニブの服用を中止した症例について、服用期間に寄与する服用開始時の因子を検討する。

B. 研究方法

対象：平成21年6月から平成24年3月までの期間に当院で治療を導入した肝癌患者の中で、服用を中止した46症例を対象とした。

方法：46症例を28日未満の服用群（短期群）と28日以上服用群（長期群）に分けて、患者背景・中止理由・生存率・治療開始時の各種因子を比較検討した。

（倫理面への配慮）

通常診療における後方視研究にて、倫理的に問題にならないと考えられる。個人情報には当院はPマーク取得施設でありこれに準じて対応した。

C. 研究結果

短期服用群は13例で、多形紅斑 3例、高Bil血症 2例、肝障害、代謝性脳症、高NH₃血症、DIC、下痢、下血、薬物性発熱が各1例であつ

た。

長期服用群は33例で、PD 17例、肝障害 6例、下痢 2例、その他肝腎症候群、下痢、多形紅斑、高Bil血症、帯状疱疹、吐血等であった。

服用の平均値は短期群15日（5-25日）、長期群111日（28-1171日）であった。

50%生存期間は短期服用群140日、長期服用群310日と有意に長期群で長かった。

（P=0.02）服用開始時における各種パラメータを比較すると%PTとアルブミンで有意に長期群の結果がよかった。そこでアルブミン3.4g/dL、PT75%をカットオフ値として生存曲線を描くときれいに層別化でき生存率に有意差がみられた。

D. 考察

これまで、肝予備能に関してはChild Aであることソラフェニブ推奨の因子であったが、C-P分類の各種因子のなかでもPTアルブミンが服用期間OSに影響していることが今回の結果からわかった。

E. 結論

HCC症例でソラフェニブ投与前のPT%、血清Albは、服用期間や予後を予測する上で重要な因子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sato S, Tobita H, Miyake T, Saitou T, Kinoshita T: Bleeding in abdominal cavity revealed by contrast-enhanced Ultrasonography. Journal of Medical Ultrasonics, 30: 289-291, 2013.

2. 学会発表

飛田 博史, 佐藤 秀一, 齋藤 幸, 三宅 達也, 内田 靖: ソラフェニブ服用期間に寄与する因子の検討. 第8回肝がん分子標的治療研究会, 2013.06.22

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

申請なし。

2. 実用新案登録

登録なし。

3. その他

特記事項なし。

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 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 H25 年度に症例の検討を

行った。

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、肝癌の存在）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55回日本消化器病学会大会
ポスター発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

肝腫瘍での Real-time tissue elastography を用いた肝腫瘍硬度および悪性度の評価

分担研究者 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：肝腫瘍を対象に、Real-time tissue elastography (RTE) を用いた硬度測定を行い、硬度値(elastic ratio)に影響する組織学的因子を明らかにするとともに、elastic ratio による悪性度診断能を評価した。対象は肝腫瘍に対して肝切除を行った 15 例。肝腫瘍硬度値に寄与する組織学的因子を解析したところ、線維性隔壁 ($R^2=0.352$, $P=0.019$) と線維増生 ($R^2=0.382$, $P=0.014$) が有意な因子として抽出された。無再発生存率に寄与する因子については肝腫瘍硬度値 (オッズ比 0.3215, $P=0.0057$) 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 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。RTE による肝腫瘍の elastic ratio は、線維性隔壁や線維増生によって上昇し、肝腫瘍の悪性度に有意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。

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
越智裕紀 愛媛大学 医員

A. 研究目的

近年実質臓器における超音波を用いた硬度診断はめざましく進歩している。特に肝臓領域では FibroScan、Real-time tissue elastography をはじめ様々な測定法が開発されている。報告者らは C 型肝炎患者を対象に、Real-time tissue elastography (RTE) を用いて elastic ratio を算出し、同指標が C 型肝炎や NAFLD 症例に対して非侵襲的な肝線維化診断に有用であることを既に証明してきた。一方、悪性腫瘍において乳癌、甲状腺癌では悪性度の増加につれ結合織を伴って発育することから腫瘍硬度測定の臨床的意義が報告されている。しかし、肝細胞癌において、硬度診断の有用性は明らかにされていない。

本研究では、肝腫瘍患者を対象として、RTE により腫瘍部の elastic ratio を算出し腫瘍硬度を測定した。そして、腫瘍硬度値が上昇する原因となる組織学的変化を観察し、腫瘍硬度値により肝細胞癌の悪性度を診断する方法を確立することを研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は 2010 年 1 月から 2013 年 12 月に当院に入院し、RTE による肝腫瘍硬度測定を施行し、肝切除により病理組織標本が得られた 15 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)を用いて、2 人の術者が測定した。過去の報告者の報告と同様に ROI を肝腫瘍および肝内の小血管に置き、カラー情報を歪み値へ変換し、血管の歪み値/肝腫瘍の歪み値で得られる値を elastic ratio とした。Elastic ratio の測定値に影響を及ぼす因子(肝腫瘍組織の N/C 比、脂肪化、胆汁産生、細胞密度、線維性隔壁、線維増生、脈管浸潤、腫瘍内への流入血流、腫瘍径、腫瘍マーカー)について検討を行った。さらに肝細胞癌の分化度により肝腫瘍硬度が異なるか否かを解析した。

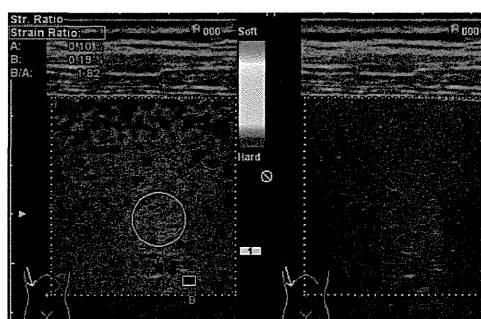


図 1. 肝腫瘍の硬度測定例 (高分化型肝細胞癌)

(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。腫瘍組織は、本研究を目的としてではなく治療の一環として肝切除を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の守秘義務、患者の権利保護等について十分に配慮し遂行した。

表 1: 患者背景

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

C. 研究結果

患者背景を表 1 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 2)。

表 2：肝腫瘍硬度値に寄与する因子の解析

	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 3：無再発生存率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

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 3)。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。

図 2 に示す中分化型肝細胞癌では肝腫瘍の elastic ratio は 9.1 であり、図 1 に示す高分化型肝細胞癌の 2.7 よりも高い数値が得られた。本研究全体での肝腫瘍組織型別の 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。

D. 考察

我々は HCV、NAFLD 患者において RTE の elastic ratio を規定する因子として線維量が最も影響し、脂肪沈着の程度など線維量以外の因子の影響は小さい

ことを報告してきた。今回肝腫瘍の 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。

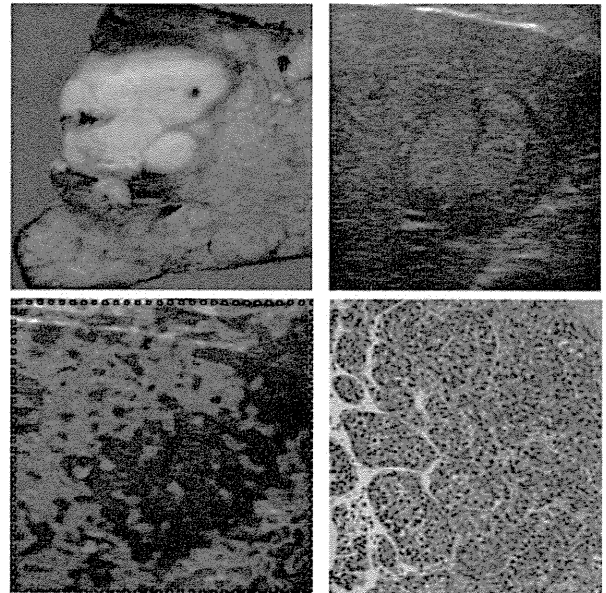


図 2：中分化型肝細胞癌の肝腫瘍硬度

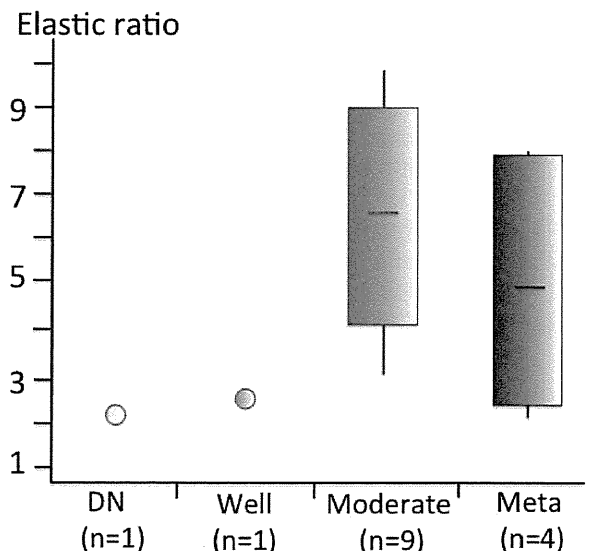


図 3：肝腫瘍組織学的分類別の elastic ratio 測定値

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 による肝腫瘍の 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に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

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

今回の研究内容については特になし。

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）よりも高いということがわかった。

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 cirr-otic 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

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。

表2 肝生検症例内訳

性別: 男性/女性	174/165	*平均値
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	

RTE、FSの施行については既報 (Morikawa H, et al. J Gastroenterology 2011) のとおり施行した。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、倫理面での問題はない。

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。