

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業） 分担研究報告書

B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による肝硬度の改善と発癌について

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： Transient Elastography による肝硬度（LS）測定により肝線維化を非侵襲的に評価できる。B 型慢性肝炎患者の治療効果の評価および発癌のリスクの評価における LS 測定の有用性について検討した。B 型慢性肝炎患者 73 例において抗ウイルス療法開始前から経時的に Fibroscan により肝硬度（LS）を測定した。LS は、治療前から治療 1 年後、2 年後になるに従い有意に低下し、その後低値を維持しており、肝線維化の改善を反映しているものと思われた。このことより LS は治療効果の評価において有用であることが示された。肝発癌群では、非発癌群に比べ治療開始前および最終測定日において有意に LS が高値であった。このことから治療前の LS 高値例および治療後の LS 高値例において肝発癌リスクが高いことが示された。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は B 型肝炎ウイルス（HBV）の増殖を抑制することで肝硬変や肝癌への進展を防ぐことを目的としている。そのための確かつ非侵襲的に線維化を評価することが重要となる。我々はこれまで肝の線維化を非侵襲的に評価できる Transient Elastography（TE）による肝硬度（LS）測定の有用性を報告してきた。本研究では B 型慢性肝炎患者の治療効果の評価および発癌のリスクの評価における LS の有用性について検討した。

B. 研究方法

2004 年 11 月から 2013 年 6 月までに藤田保健衛生大学病院にてラミブジン、アデフォビル、エンテカビルによる抗ウイルス療法を行った B 型慢性肝炎患者のうち、LS を計測した 73 例（男性：56 例、女性：17 例、平均年齢：49.2 ± 10.0 歳）を対象とした。Echosens 社製 Fibroscan を用い、被験者の右肋間にて LS(kPa) を計測し以下の検討を行った。治療経過における LS の変化：治療前、治療 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、

5 年以上における LS の変化を検討した。

治療経過観察中における肝細胞癌（HCC）の発癌に関する検討：治療開始前から LS を計測しえた 43 例を対象とし、治療前と最終測定日の LS および AFP 値を比較した。

（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。TE 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保護については十分な注意を払った。

C. 研究結果

治療前の LS[10.7(6.1-15.7)]と比較すると、治療 1 年後[7.0(4.8-11.5)] ($p < 0.0001$)、2 年後[5.3(4.1 - 10.4)] ($p = 0.0034$)、3 年後[5.3(3.8-6.5)] ($p = 0.0001$)、4 年後[4.9(4.0-5.9)] ($p = 0.0146$)、5 年以上[4.7(4.0-5.9)] ($p = 0.0017$)と有意に低値を示した。さらに 2 年後は 1 年後に比べ、有意に低値を示した($p = 0.0177$)。

治療開始後の発癌群(5 例)の治療前の LS と最終測定日の LS はともに非発癌群(38 例)に比べ有意に高値であった(表 1)。さらに AFP も同様に有意差を認めた。

表 1. 治療経過観察中におけるHCCの発癌に関する検討

	発癌群(n=5)	非発癌群(n=38)	
治療前LS	22.8(13.1-29.7)kPa	9.3(6.1-14.8)kPa	p=0.0089
最終測定日LS	10.7(7.3-24.2)kPa	5.2(4.2-7.7)kPa	p=0.0208
治療前AFP	15.8(11.7-79.9)ng/ml	5.4(3.2-11.0)ng/ml	p=0.0164
最終測定日AFP	6.8(3.1-9.2)ng/ml	3.1(2.2-4.1)ng/ml	p=0.0015

D. 考察

治療経過においてLSは、治療前から治療1年後、2年後になるに従い有意に低下し、その後低値を維持しており、肝線維化の改善を反映しているものと思われた。このことよりLSは治療効果の評価において有用であることが示された。また、発癌に関する検討において発癌群では、非発癌群に比べ治療開始前および最終測定日において有意にLSが高値であった。このことから治療前のLS高値例および治療後のLS高値例において発癌リスクが高いことが示された。AFPも同様に非発癌群に比べ治療開始前および最終測定日において有意に高値であった。このことから治療前のAFP高値例および治療後のAFP高値例において発癌リスクが高いことが示された。

E. 結論

LS測定は、B型慢性肝炎の治療効果の評価において有用であることが示された。またAFPと同様にLSも治療前の高値例および治療後の高値例において発癌リスクが高いことが示された。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Takagawa Y, Ohki M, Kurashita T, Takamura T, Nishikawa T, Ichino N, Osakabe K, Yoshioka K. PNPLA3 I148M associations with liver carcinogenesis in Japanese chronic

hepatitis C patients. SpringerPlus. 2015;4(1):83

2. Yoshioka K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2015;45(2):142-51
3. Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Suzuki K, Yamada H, Takai H, Sugiyama H, Yukitake J, Inoue T, Ohashi K, Hata H, Hamajima N, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Yoshioka K. The NAFLD Index: A Simple and Accurate Screening Tool for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Rinsho Byori. 2015;63(1):32-43
4. Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(2):321-8
5. Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B polymorphism and mutations in the NS5A region of hepatitis C virus genotype 2 with interferon responsiveness. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(1):178-83
6. Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka

- E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res.* 2014;44(9):983-92
7. Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Mizuno Y, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Takagawa Y, Ohki M, Ichino N, Osakabe K, Yoshioka K. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1289-97
 8. 川部直人、吉岡健太郎 . エラストグラフィ . 榎本信幸、竹原徹郎、持田智編、*Hepatology Practice Vol.3 C型肝炎の診療を極める 基本から最前線まで*、文光堂 東京 2014:73-79
 9. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、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、福井愛子、吉岡健太郎 . C型肝炎治療困難例に対する瀉血療法、IFN療法、脾摘/PSE後のPeg-IFN療法の検討 . *消化器内科* 2014;58(3):405-412
 10. 吉岡健太郎 . 急性肝炎 ; *臨床雑誌内科* 6増大号 2014; 113(6):1074-5
 11. 吉岡健太郎 . ChallengeQUIZ 貴方も名医 ; *CLINIC magazine* 2014;540(6):37,68-9
 12. 高川友花、川部直人、橋本千樹、原田雅生、村尾道人、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、吉岡健太郎 . C型肝炎に合併した多発肝MALTリンパ腫の1例 . *肝臓* 2014;55(5):274-283
2. 学会発表
 1. Kawabe N, Osakabe K, Hashimoto S, Murao M, Nitta Y, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Ohki M, Takagawa Y, Kurashita T, Matsuo E, Takamura N, Fukui A, Nshikawa T, Ichino N, Yoshioka K. Effect of antiviral treatment on liver stiffness and its correlation to hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B. *AASLD The Liver Meeting 2014; Boston, MA /Hynes Convention Center 2014 Nov.7-11. Hepatology* 2014; 60(suppl):1112A.
 2. Takagawa Y, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Ohki M, Kurashita T, Takamura T, Osakabe K, Ichino N, Hashimoto S, Yoshioka K. Factors associated with HBsAg clearance in HBeAb-positive patients with persistently normal ALT levels. *The 11th JSH Single Topic Conference; HIROSHIMA November 20-21, 2014 Program & Abstract Book* p94
 3. 福井愛子、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、水野裕子、嶋崎宏明、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、半谷眞七子、亀井浩行、吉岡健太郎 . BCAA 顆粒製剤のみでは効果不十分な肝硬変における肝不全用経口栄養剤のLES追加投与の有用性 . 第17回日本病態栄養学会年次学術集会 ; 大阪国際会議場 . 2014/1/11-12 日本病態栄養学会会誌 2014;17(suppl):S116
 4. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳

- 史、村尾道人、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 . 肝細胞癌に対するシスプラチン動注療法を併用したTACEによる肝内異所性再発の抑制 ; 第100回日本消化器病学会総会 ; 東京国際フォーラム 2014/4/23~26 日本消化器病学会雑誌 2014(suppl) :A275
5. 中岡和徳、高川友花、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、川部直人、橋本千樹、吉岡健太郎 . C型慢性肝炎患者におけるPNPLA3遺伝子の肝線維化、発癌に対する影響 - ARFIによる検討 ; 第100回日本消化器病学会総会 ; 東京国際フォーラム 2014/4/23~26 日本消化器病学会雑誌 2014(suppl) :A306
6. 刑部恵介、市野直浩、西川徹、加藤美穂、杉山博子、青山和佳奈、柴田亜委、川部直人、橋本千樹、吉岡健太郎 . B型慢性肝炎の肝硬度に及ぼす抗ウイルス療法の影響と肝発癌との関係についての検討 . JSUM2014 日本超音波医学会第87回学術集会 ; パシフィコ横浜 2014/5/9~11 Jpn J Med Ultrasonics 2014;41(suppl)S601
7. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、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、福井愛子、吉岡健太郎 . 治療困難なC型肝炎に対するIFN-療法、脾摘後のPEG-IFN療法、瀉血療法の検討 ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A121
8. 嶋崎宏明、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、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、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50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A363
9. 村尾道人、川部直人、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關与する因子の検討 ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A446
10. 福井愛子、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、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 . 非アルコール性脂肪性肝疾患患者におけるビタミンE投与の有用性~肝硬度測定値の改善効果W含めた検討~ ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A453
11. 川部直人、橋本千樹、刑部恵介、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、倉下貴光、高村知希、松尾恵美、西川徹、市野直浩、吉岡健太郎 . 肝硬度測定によるB型慢性肝炎の肝発癌予測と核酸アナログ治療効果の検討 ; JDDW2014 第18回日本肝臓学会大会 ; 兵庫県・神戸国際展示場 他 2014/10/23-24 肝臓 :2014;55(suppl. 2):A594
12. 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、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経過と発癌について；JDDW2014 第 18 回日本肝臓学会大会；兵庫県・神戸国際展示場 他 2014/10/23-24 肝臓:2014;55(suppl. 2):A652

13. 菅敏樹、斎藤恵美、高村知希、倉下貴光、高川友花、大城昌史、中岡和徳、水野裕子、嶋崎宏明、中野卓二、村尾道人、新田佳史、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およびSimeprevirを用いた3剤併用療法の使用経験；JDDW2014 第 18 回日本肝臓学会大会；兵庫県・神戸国際展示場 他 2014/10/23-24 肝臓 :2014;55(suppl. 2):A667

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
特になし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、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)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。