

201449005A

厚生労働科学研究委託事業  
(肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業))

**慢性ウイルス性肝炎の病態把握  
(重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測)のための  
非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究**

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 **工藤 正俊**

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））による委託業務として、工藤正俊が実施した平成 26 年度「慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託事業  
(肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業))

慢性ウイルス性肝炎の病態把握  
(重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測)のための  
非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 工藤 正俊

平成27(2015)年 3月

## 目 次

- I. 委託業務成果報告（総括）  
慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための  
非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究 ----- 1
- 近畿大学医学部消化器内科 教授 工藤 正俊  
講師 矢田 典久  
外科 教授 竹山 宜典
- II. 委託業務成果報告（業務項目）
- 1 CAP(Controlled Attenuation Parameter)測定による非侵襲的肝脂肪化評価の有用性に  
関する検討
- 広島大学病院 消化器・代謝内科 講師 相方 浩
- 2 C型肝炎における肝癌治療切除後の再発危険因子の解析に関する研究
- 広島大学大学院 消化器・移植外科学 教授 大段秀樹
- 3 急性肝障害に対する非侵襲的肝硬度測定の有用性に関する研究
- 大阪赤十字病院 消化器内科 部長 大崎 往夫  
消化器外科 部長 有本 明
- 4 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）の  
ための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究
- 兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長 飯島 尋子  
肝胆膵外科 教授 藤元 治朗
- 5 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）の  
ための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究
- 武蔵野赤十字病院 副院長 泉 並木
- 6 C型肝炎ウイルス排除例におけるReal-time tissue elastographyを用いた肝線維化の評  
価と臨床的パラメーターとの相関についての検討
- 大阪府立成人病センター肝胆膵内科 副部長 今中 和穂  
消化器外科 副部長 小林 省吾
- 7 肝臓超音波検査における、肝臓癌の同定、検出率の均一化に関する研究
- 高松赤十字病院 消化器内科 小川 力
- 8 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）の  
ための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究
- 日本大学医学部 消化器外科 教授 高山 忠利
- 9 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）の  
ための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究  
（学会等発表実績参照）
- 久留米大学病院 病理部 教授 鹿毛 政義

- 10 C型慢性肝疾患の線維化診断におけるHeart beat induced strain elastographyの有用性に関する研究  
東邦大学医療センター大森病院消化器センター 内科 住野 泰清  
外科 金子 弘真
- 11 C型肝炎診療におけるTransient elastographyの有用性に関する研究  
大阪市立大学 肝胆膵病態内科学 河田 則文、川村 悦史  
肝胆膵外科学 久保 正二、竹村 茂一、田中 省吾  
先端予防医療学 森川 浩安
- 12 肝線維化と術後合併症に関する研究  
神戸大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 教授 具 英成
- 13 C型慢性肝炎におけるエラストグラフィと肝線維化に関する研究  
大垣市民病院 消化器内科 多田 俊史、熊田 卓
- 14 ソラフェニブの抗線維化作用に関する研究  
鳥取大学 藤瀬 幸、孝田 雅彦、村脇 義和
- 15 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  
東京大学医学部肝胆膵外科 人工臓器移植外科 教授 國土 典宏
- 16 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究  
（学会等発表実績参照）  
慶應義塾大学医学部病理学教室 教授 坂元 亨宇
- 17 RFAの焼灼範囲を決定する因子に関する研究に関する研究  
島根大学医学部附属病院 光学医療診療部・准教授 佐藤 秀一
- 18 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に関わる技術開発に関する研究  
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 椎名 毅
- 19 肝切除術における術前の肝硬度測定の有用性に関する研究  
京都大学 肝胆膵・移植外科 助教 田浦 康二郎
- 20 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究  
近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門 主任教授 村上 卓道
- 21 Virtual Touch Tissue Quantificationを用いたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療後の肝線維化変化の評価に関する研究  
和歌山県立医科大学 第二内科 講師 玉井 秀幸
- 22 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究  
（学会等発表実績参照）  
久留米大学病院 臨床検査部 部長・教授 中島 収

23. 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究

名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科・肝臓病学 野尻 俊輔

24. NAFLD 症例での肝内血行動態の変化に関する研究に関する研究

愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学講座 教授 日浅 陽一

25. 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

北里大学 消化器内科講師 日高 央

26. 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究

香川大学医学部 消化器・神経内科 三好 久昭

27. 気腹圧およびPringle法と門脈血流量の関連に関する研究

日本医科大学多摩永山病院消化器外科・乳腺外科・一般外科 平方 敦史、吉田 寛

28. 慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究  
(学会等発表実績参照)

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授 吉村 健一

III. 学会等発表実績 ----- 47

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 67

## I. 委託業務成果報告(総括)

委託業務成果報告

「慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）  
のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立」に関する研究

業務主任者：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

竹山宜典 近畿大学医学部 外科 教授

研究要旨

慢性ウイルス性肝疾患においては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・ポイントの違いによる variability は約 30% 存在するとされている。従ってこれに代わる非侵襲的病態診断法を確立することが望まれている。これまでは超音波エラストグラフィを用いた肝硬度の診断法のほとんど全ての報告が実際には Gold standard として肝生検病理組織を用いているため必ずしも正確な病態診断法とは言えず実際の切除標本との比較では乖離が生じていた。真の Gold standard である切除標本と Real-time Tissue Elastography (RTE)、FibroScan、Virtual Touch Quantification (VTQ)、ShearWave Elastography (SWE)、MR Elastography (MRE) などの各種エラストグラフィの検査結果を対比することにより、肝生検診断よりもより正確に肝線維化や病態を反映する手法を開発することを目的として研究を行った。さらにはデータマイニング解析を行い日本中の異なる装置を保有する施設でも、そのまま適用できる decision tree を作成し、いわゆる「エラストグラフィを用いた非侵襲的病態診断指標」の確立を最終目標とする。

肝切除前にエラストグラフィを施行し、肝切除標本と各種エラストグラフィとの比較を多施設共同研究で行っている。Preliminary な結果では、肝切除標本を EVG 染色下に膠原線維と弾性線維の割合を算出し、各種エラストグラフィの測定結果と比較したところ、一部のエラストグラフィあるいは、RTE の一部の特徴量（画像解析パラメータ）と有意な相関性があることを確認した。さらに、肝切除前にエラストグラフィを施行している過去の症例についても、検討を行い多数例での検討を行っている。

A. 研究目的

慢性ウイルス性肝疾患においては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・ポイントの違いによる variability は約 30% 存在するとされている (Bedossa P. Hepatology 1996)。従って肝病態の重症度（線維化の程度）の判定、治療介入時期の決定、抗ウイルス療法後の病態改善の評価および肝発癌予測や肝臓関連死の予測には利用できない。従ってこれに代わる非侵襲的病態診断法を確立することが望まれている。これまでは超音波エラストグラフィを用いた肝硬度の診断法のほとんど全ての報告が実際には Gold

standard として肝生検病理組織を用いているため必ずしも正確な病態診断法とは言えず実際の切除標本との比較では乖離が生じていた。

そこで我々は真の Gold standard である切除標本と Real-time Tissue Elastography (RTE)、FibroScan、Virtual Touch Quantification (VTQ)、ShearWave Elastography (SWE)、MR Elastography (MRE) などの各種エラストグラフィの検査結果を対比することにより、肝生検診断よりもより正確に肝線維化や病態を反映する手法を開発することを目的として研究を行う（目標症例 300 例）。さらにはデータマイニング解析を行い日本中の異なる装置を保有する施設でも、そのまま適用できる decision tree を作成し、いわゆる「エラストグラフ

イを用いた非侵襲的肝病態診断指標」の確立を最終目標とする。

## B. 研究方法

(1) 「エラストグラフィを用いた非侵襲的肝病態診断指標」の確立

多施設共同横断研究として下記を行う

- ① 切除予定症例に対するエラストグラフィ検査の施行
- ② エラストグラフィを行った症例の肝切除検体の提供
- ③ 切除標本・病理所見の線維化ステージ・線維化率のバーチャルスライドを用いた質的検討
- ④ 統計学的解析
- ⑤ 過去にエラストグラフィを肝切除前に施行されている症例についても、本人の承諾下で同様の解析を行えるよう倫理委員会の承認を得た。

(2) 「非侵襲的肝癌リスク評価アルゴリズム」「非侵襲的門脈圧亢進症発言リスク評価アルゴリズム」の確立

多施設共同前向き研究として、対象症例に対するエラストグラフィの施行およびフォローを行い、リスク評価アルゴリズムを算出する。

(3) 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に関わる技術開発

(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

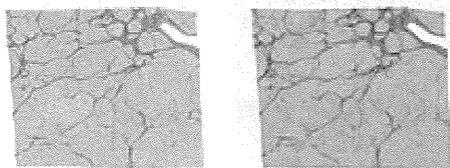
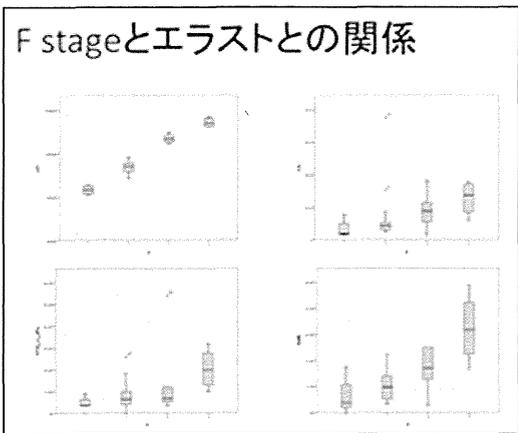
(1) Preliminaryな結果ではあるが、肝切除標本を下記(2)に示すような方法でEVG染色下に膠原線維と弾性線維の割合を算出し、各種エラストグラフィの測定結果と比較したところ、一部のエラストグラフィあるいは、RTEの一部の特徴量(画像解析パラメータ)と有意な相関性があることを確認した。

(2) 4 $\mu$ mで薄切された標本をEVG染色し、スキャナ装置によって撮影することで、標本切片全領域に対する高解像度デジタル画像として保存した(左下図)。次に、色補正処理後、色分類処理を実施することで、デジタル画像の全画素を4つの組織クラス(膠原・弾性線維、核、細胞質)とガラスクラスへ適切に割り当てた(右下図)。

両者の比較で、適切に色分類されていることが確認された。本工程で得た色分類画像から、膠原（赤）・弾性（黒）線維の占有率をそれぞれの画素数と組織クラスの画素数から算出可能であることを示した。

**EVG染色とエラストとの相関性**

	collagen fiber		elastic fiber		collagen fiber		elastic fiber	
	膠原線維	弾性線維	膠原線維	弾性線維	膠原線維	弾性線維	膠原線維	弾性線維
MEAN	低歪み領域の平均値	-0.302 0.183 0.019 0.936	FibroScan	0.684 0.003 0.561 0.024				
SD	低歪み領域のSD	0.342 0.129 0.077 0.740	VTQ	0.236 0.346 0.013 0.958				
AREA	高い領域面積率	0.434 0.049 0.055 0.813	SWE	0.454 0.072 0.136 0.590				
ASM	向二次モーメント	-0.483 0.027 -0.506 0.019						
CON	コントラスト	0.576 0.005 0.190 0.409						
ENT	エントロピー	0.495 0.023 0.325 0.151						
IDM	歪みモーメント	-0.514 0.017 -0.534 0.013						
LFI		0.714 0.002 -0.013 0.956						



図(左) EVG染色した肝手術標本の高解像度デジタル画像。(右) 同色分類画像。線維占有率は膠原線維：6.7%、弾性線維：3.2%

**D. 結論**

EVG染色により、エラストグラフィの測定結果は、膠原線維や弾性線維の割合と強い相関があることを見出した。

**E. 健康危険情報**

なし

**F. 研究発表**

1. 論文発表

- 1 Kudo M: Foreword to the wfumb guideline and recommendations on the clinical use of ultrasound

elastography. Ultrasound Med Biol 2015:in press.

- 2 Shiina T, Nightingale K, Palmeri M, Hall T, Bamber J, Barr R, Castera L, Choi B, Chou Y, Cosgrove D, Dietrich C, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M: Wfumb guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 1; basic principles and terminology. Ultrasound Med Biol 2015:in press.
- 3 Barr R, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, Bamber J, Castera L, Choi B, Chou Y, Dietrich C, Ding H, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Hall T, Nightingale K, Palmeri M, Shiina T, Suzuki S, Sporea I, Wilson S, Kudo M: WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 2; Breast. Ultrasound Med Biol 2015:in press.
- 4 Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi B, Sporea I, Wilson S, Cosgrove D, Dietrich C, Amy D, Bamber J, Barr R, Chou Y, Ding H, Farrokh A, Friedrich-Rust M, Hall T, Nakashima K, Nightingale K, Palmeri M, Schafer F, Shiina T, Suzuki S, Kudo M: WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part3; Liver. Ultrasound Med Biol 2015:in press.
- 5 Yada N, Kudo M, Kawada N, Sato S, Osaki Y, Ishikawa A, Miyoshi H, Sakamoto M, Kage M, Nakashima O, Tonomura A: Noninvasive diagnosis of liver fibrosis: Utility of data mining of both ultrasound elastography and serological findings to construct a decision tree. Oncology 2014;87 Suppl 1:63-72.
- 6 Yada N, Sakurai T, Minami T, Arizumi T, Takita M, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K, Nishida N, Kudo M: Ultrasound elastography correlates treatment response by antiviral therapy in patients with chronic hepatitis c. Oncology 2014;87 Suppl 1:118-123.
- 7 Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Kuroda T: Long-term native liver

<p>fibrosis in biliary atresia: Development of a novel scoring system using histology and standard liver tests. Journal of hepatology 2014;60:1242-1248.</p> <p>8 Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H: Association between wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology 2014</p> <p>9 Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Komuta M, Effendi K, Tanami Y, Tsujikawa H, Tanimoto A, Okuda S, Itano O, Kitagawa Y, Kuribayashi S, Sakamoto M: Oatplb3 expression is strongly associated with wnt/beta-catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology 2014;61:1080-1087.</p> <p>10 Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, Ochi H, Tokumoto Y, Tada F, Matsuura B, Abe M, Hiasa Y: Nonalcoholic fatty liver disease: Portal hypertension due to outflow block in patients without cirrhosis. Radiology 2014:132952.</p> <p>11 Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, Hirooka M, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y: Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: A community-based longitudinal cohort study. Journal of gastroenterology 2014</p> <p>12 Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Nunoi H, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y: Significance of exercise in nonalcoholic fatty liver disease in men: A community-based large cross-sectional study. Journal of gastroenterology 2014</p> <p>13 Kan H, Kimura Y, Hyogo H, Fukuhara T, Fujino H, Naeshiro N, Honda Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Arihiro K, Chayama K: Non-invasive assessment of liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease.</p>	<p>Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology 2014</p> <p>14 Takaki S, Kawakami Y, Miyaki D, Nakahara T, Naeshiro N, Murakami E, Tanaka M, Honda Y, Yokoyama S, Nagaoki Y, Kawaoka T, Hiramatsu A, Tsuge M, Hiraga N, Imamura M, Hyogo H, Aikata H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K: Non-invasive liver fibrosis score calculated by combination of virtual touch tissue quantification and serum liver functional tests in chronic hepatitis c patients. Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology 2014;44:280-287.</p> <p>2. 学会発表</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>矢田典久、工藤正俊</u> 「超音波エラストグラフィが非アルコール性脂肪性肝疾患診療に与えるインパクト」第100回日本消化器病学会総会 平成26年4月25日 東京国際フォーラム</li> <li>・ <u>矢田典久、工藤正俊</u> 「エラストグラフィと肝血清マーカーを用いた肝線維化診断—臨床応用に向けて—」日本超音波医学会第87回学術集会 平成26年5月9日 パシフィコ横浜</li> <li>・ <u>矢田典久、河田則史、工藤正俊</u> 「背景肝による Real-time Tissue Elastography画像の違い—HBVとHCVとの比較」JDDW2014 平成26年10月24日 ポートピアホール</li> </ul> <p>G. 知的財産権の出願・登録状況</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特許取得 なし</li> <li>2. 実用新案登録 なし</li> <li>3. その他</li> </ol>
--	--

## II. 委託業務成果報告(業務項目)

委託業務成果報告

CAP(Controlled Attenuation Parameter)測定による

非侵襲的肝脂肪化評価の有用性に関する検討

広島大学病院消化器・代謝内科 講師 相方 浩

研究要旨

肝脂肪化の評価において、肝生検による組織学的検査がゴールドスタンダードとされているが、侵襲性やサンプリングエラーが問題となる。今回、Fibroscan 502 で計測された CAP (controlled attenuation parameter) を用いた非侵襲的肝脂肪化評価の有用性について検討した。

対象は、慢性肝疾患および生体肝移植ドナー肝に対して、肝生検と CAP 測定が行われた症例とした。CAP 値と肝生検組織における肝脂肪化割合は、良好な正の相関を示し、steatosis grade の層別化に有用であった。組織学的脂肪肝に関連する独立因子として、多変量解析では、CAP 値および CT 値による liver/spleen 比が抽出された。

CAP 測定により、steatosis grade の層別化が非侵襲的に可能となり、慢性肝疾患およびドナー肝の非侵襲的肝脂肪定量化に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

肝脂肪化の評価において、肝生検による組織学的検査がゴールドスタンダードとされているが、侵襲性やサンプリングエラーが問題とされ、非侵襲的な肝病態診断法の確立が望まれている。

また、生体肝移植に際し、ドナー肝の脂肪沈着の評価をできるだけ非侵襲的に簡便な方法で評価する必要性も生じている。本検討では、慢性肝疾患と生体肝移植ドナー肝を対象として、Controlled Attenuation Parameter (CAP) の非侵襲的肝脂肪定量化の有用性を検討した。

B. 研究方法

対象は、慢性肝疾患および生体肝移植ドナー肝に対して肝生検と CAP の測定を行った 155 例。年齢 55 歳(24-91 歳)、男女比 3:2。

Fibroscan 502 (M プローブ) を使用し CAP と Transient Elastography (TE) を測定した。これらの結果について、病理組織学的所見 (Steatosis grade を S0:5%未満、S1:5-33%、S2:34-66%、S3:67%以上)、CT 値

による Liver/Spleen 比、および各種血液所見と比較検討した。

C. 研究結果

CAP 値は median(range) dB/m;  
S0:202.1(100-298)、S1:279.5(179-400)、  
S2:297.7(162-367)、S3:323.0(290-345)  
であった。S0 vs. S1-3 の cut off 値は  
232.5dB/m で AUROC=0.878 であり、組織学的脂肪肝有りに関連する因子として、単変量解析では BMI、ChE、CAP 値、L/S 比 (p<0.0001)、ALT (p=0.0001)、TG (p=0.002)、HbA1c (p=0.002)、ALP (p=0.007)、WBC (p=0.020)、Plt (p=0.020)、 $\gamma$ -GTP (p=0.028)、FBS (p=0.036)、T-cho (p=0.043) が抽出され、多変量解析では CAP 値  $\geq$  232.5 dB/m (OR: 27.656、p=0.0002) と L/S 比 < 1.1 (OR: 10.881、p=0.004) が抽出された。

D. 結論

CAP (Controlled Attenuation Parameter)

測定により、非侵襲的肝脂肪評価が可能であり、脂肪性肝疾患の鑑別、ドナー肝の脂肪化評価における、非侵襲的診断法としての有用性が示唆された。

E. 健康危険情報

(委託業務成果報告(業務項目)には記入せずに、委託業務成果報告(総括)にまとめて記入)

該当無し

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Evaluation of early response to hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma using the combination of RECIST and tumor markers.

Miyaki D, Kawaoka T, Aikata H, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Honda Y, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Yoshimatsu R, Yamagami T, Awai K, Chayama K.

J Gastroenterol Hepatol. 2014 Oct 14.

・ Role of 3-D conformal radiotherapy for major portal vein tumor thrombosis combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma.

Fujino H, Kimura T, Aikata H, Miyaki D, Kawaoka T, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Honda Y, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Hyogo H, Takahashi S, Yoshimatsu R, Yamagami T, Kenjo M, Nagata Y, Awai K, Chayama K.

Hepatol Res. 2014 Jul 23.

・ Pilot study of stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma.

Honda Y, Kimura T, Aikata H, Nakahara T, Naeshiro N, Tanaka M, Miyaki D, Nagaoki Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Ishikawa M, Kakizawa H, Kenjo M, Awai K, Nagata Y, Chayama K.

Hepatogastroenterology. 2014 Jan-Feb; 61(129): 31-6.

・ Clinical outcome and prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis treated with sorafenib.

Kawaoka T, Aikata H, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Miyaki D, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Hyogo H, Chayama K.

Hepatol Res. 2014 Dec;44(13):1320-8.

2. 学会発表

Aikata H, Kimura T, Fujino H, Kawaoka T, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Honda Y, Yamagami T, Nagata Y, Chayama K.

Radiotherapy for Portal Vein Tumor Thrombosis with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma

4th International Kyoto Liver Cancer Symposium. 2014/6/7

G. 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

委託業務成果報告

C型肝炎における肝癌治癒切除後の再発危険因子の解析

広島大学大学院 消化器・移植外科学 教授 大段秀樹

研究要旨

C型肝炎関連肝癌とNAFLD関連肝癌における治癒切除後の再発危険因子の違いについては明らかではなく、またC型肝炎ウィルス陰性化後の肝癌再発と、NAFLDとの関係は明らかではない。本研究の目的は、C型肝炎関連肝癌とNAFLD関連肝癌における治癒切除後の再発危険因子を明らかにすること、C型肝炎関連肝癌切除後の再発におけるウィルス陰性化と肝脂肪化の関係を、エラストグラフィを用いた方法と組織学的評価により明らかにすることを目的としている。C型肝炎関連肝細胞癌とNAFLD関連肝細胞癌との臨床病理学的比較により、C型肝炎関連肝細胞癌では組織学的脈管侵襲の頻度が有意に低いが、肝切除後の予後は同等であった。

A. 研究目的

C型肝炎関連肝癌とNAFLD関連肝癌における治癒切除後の再発危険因子を明らかにすること

B. 研究方法

C型肝炎関連肝癌とNAFLD関連肝癌における治癒切除後の再発危険因子をそれぞれ明らかにする

C. 研究結果

C型肝炎関連肝細胞癌とNAFLD関連肝細胞癌との臨床病理学的比較により、C型肝炎関連肝細胞癌では組織学的脈管侵襲の頻度が有意に低いが、肝切除後の予後は同等であった。

D. 結論

C型肝炎関連肝細胞癌ではNAFLD関連肝細胞癌に比し、組織学的脈管侵襲の頻度が有意に低い。

E. 研究発表

1. 論文発表

・Mikuriya, Y. Tashiro, H. Kuroda, S. Nambu, J. Kobayashi, T. Amano, H. Tanaka, Y. Ohdan, H. Fatty liver creates a pro-metastatic microenvironment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells. Int J Cancer 2015: 136: E3-13.

・Kuroda, S. Tashiro, H. Kimura, Y. Hirata, K. Tsutada, M. Mikuriya, Y. Kobayashi, T. Amano, H. Tanaka, Y. Ohdan, H. Rho-kinase inhibitor targeting the liver prevents ischemia/reperfusion injury in the steatotic liver without major systemic adversity in rats. Liver Transpl 2015: 21: 123-31.

・Tanimine, N. Tanaka, Y. Kobayashi, T. Tashiro, H. Miki, D. Imamura, M. Aikata, H. Tanaka, J. Chayama, K. Ohdan, H. Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy. Cancer Immunol Res 2014: 2: 1142-7.

2. 学会発表

・御厨美洋, 田代裕尊, 黒田慎太郎, 小林剛, 橋本昌和, 大段秀樹. 脂肪肝は肝細胞癌進展を促進する環境を有する. 日本外科学会雑誌, 115巻臨増2 Page286 (2014.03)

・谷峰直樹, 田中友加, 朴金蓮, 安部智之, 石山宏平, 井手健太郎, 小林剛, 大平真裕, 田原裕之, 清水誠一, 佐伯吉弘, 田代裕尊, 大段秀樹. 肝移植後HCV再感染における肝臓内NK細胞機能の解析. 日本移植学会総会プログラム抄録集 50回 Page399 (2014.08)

G. 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

急性肝障害に対する非侵襲的肝硬度測定の有用性に関する研究

大崎 往夫 大阪赤十字病院 消化器内科 部長

有本 明 大阪赤十字病院 消化器外科 部長

研究要旨

FibroScan は、超音波エラストグラフィを原理とする非侵襲的肝線維化診断方法であり、慢性肝疾患においてはその有用性を示す数多くのエビデンスが存在する。FibroScan により測定された肝硬度値は急性肝障害においても上昇することが知られているが、その臨床的な意義は明らかでない。当院で急性肝障害例 21 例において肝硬度測定を行い、他の肝炎パラメータとの相関を解析したところ、肝硬度値は肝逸脱酵素である ALT 活性 ( $r_s=0.084$ ) よりも、T-Bil ( $r_s=0.641$ ) や PT 活性 ( $r_s=-0.578$ ) などの血清マーカーと高い相関を認め、急性肝障害の重症度や予後を反映するサロゲートマーカーとして有用である可能性が示唆された。今後更に解析を進める予定である。

A. 研究目的

FibroScan は超音波エラストグラフィを原理とする非侵襲的肝線維化診断方法であり、慢性肝疾患においては線維化診断、発癌率との相関などのエビデンスが有り確立した modality である。FibroScan により測定された肝硬度値は急性肝障害においても上昇することが知られており、その臨床的意義を明らかにする。

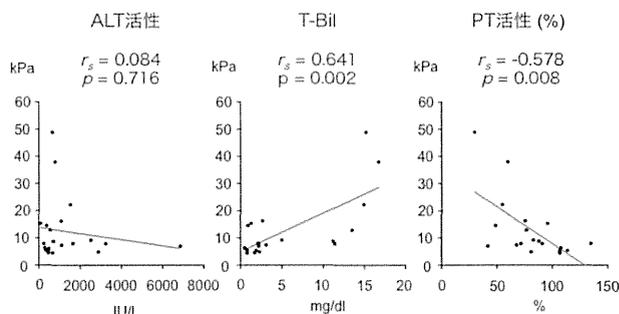
B. 研究方法

- (1) 当院における急性肝障害症例において発症時に肝硬度測定を行い、他のパラメータとの相関を解析した。
- (2) 肝障害の経過中における肝硬度値の経時的な変化を分析し、急性肝障害の予後との相関を分析した。

C. 研究結果

- (1) 急性肝障害例 21 例において肝硬度測定を行い、他の肝炎パラメータとの相関を解析した。
- (2) 肝硬度値は肝逸脱酵素である ALT 活性 ( $r_s=0.084$ ) よりも T-Bil ( $r_s=0.641$ ) や PT 活性 ( $r_s=-0.578$ ) などの血清マーカーと高い相関を認めた。
- (3) 経時的に測定を行った症例では、肝障害の改善とともに肝硬度値が低下する傾向が認められた。

急性肝障害例における各血清マーカーと肝硬度の相関



D. 結論

急性肝障害における肝硬度値の上昇は、急性肝障害の重症度を反映しており、予後予測などにおけるサロゲートマーカーとして有用である可能性が示唆された。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 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(2):149-158, 2014.
- 2) 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. 49(3):492-501, 2014.

3) Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Takeda H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Osaki Y. Clinical efficacy of non-transplant therapies in patients with hepatocellular carcinoma with Child-Pugh C liver cirrhosis. Anticancer Res. 34(6):3039-3044, 2014.

4) Nishikawa H, Osaki Y, Komekado H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Arimoto A, Kita R, Kimura T. Clinical significance of the FIB-4 index for non-B non-C hepatocellular carcinoma treated with surgical resection. Oncol Rep. 33(1):88-94, 2015.

5) Nishikawa H, Osaki Y, Komekado H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Arimoto A, Kita R, Kimura T. Clinical implication of the preoperative GSA index in 99mTc-GSA scintigraphy in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Oncol Rep. 33(3):1071-1078, 2015.

## 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 米門秀行、那須章洋、木村達、大崎往夫  
FibroScanにより測定された肝硬度値に対する肝内炎症の影響 日本超音波医学会第87回学術集会 パネルディスカッション  
2014年5月10日 パシフィコ横浜

2) 米門秀行、那須章洋、木村達、大崎往夫  
慢性肝疾患及び急性肝障害に対するFibroScanを用いた肝硬度測定の意義 日本消化器病学会近畿支部第101回例会 ワークショップ 2014年10月4日 大阪国際交流センター

## G. 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

厚生労働科学研究委託費（肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業)）  
慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための  
非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立

平成26年度 分担研究報告書

慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）のための  
非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立に関する研究

研究分担者 飯島 尋子（兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長）  
藤元 治朗（兵庫医科大学 肝胆膵外科 教授）

研究要旨

慢性肝疾患は、肝線維化が強くなるほど発癌リスクが高くなり、また胃食道静脈瘤などの門脈圧亢進症状、肝不全のリスクが上昇する。肝の線維化は、肝生検が確定診断とされているが侵襲的でありサンプリング・エラーが生じる可能性もある。肝切除術を予定された患者において、術前に各種エラストグラフィおよび血液検査を行い、肝切除標本による肝組織病態診断能、各エラストグラフィの測定結果に影響を及ぼす因子、各エラストグラフィ間の相関性などを検討する。

A. 研究目的

肝切除の患者の術前肝硬度を測定し組織診断との相関を確認する。

B. 研究方法

術前3週間以内にVTQおよびFSを施行し肝切除を行った患者と対象とした。  
（倫理面への配慮）

本研究はいずれも非侵襲的な検討であり、実際の臨床に沿って行われるものであるが、倫理面については当院の倫理委員会（第1863号）において了承済みである。

C. 研究結果

現在術後の組織を固定標本作成中である。

D. 考察

手術標本の研究は現在進行中であるが、肝生検では以下の結果を得ている。

即ち、VTQの線維化グレード別のVsはF0:  $1.18 \pm 0.34$ 、F1:  $1.23 \pm 0.38$ 、F2:  $1.36 \pm 0.39$ 、F3:  $1.54 \pm 0.51$ 、F4:  $2.17 \pm 0.64$ であり、慢性肝炎（F0-3）と肝硬変（F4）の間に有意差を認めた（ $P < 0.001$ ）。肝硬変と

慢性肝炎の鑑別能をROC曲線より検討したところ、曲線下面積は0.886と良好な判別能が得られ、Cut off値を1.64とした時の感度は82%、特異度は87%あった。

E. 結論

VTQは肝線維化の評価に有用な非侵襲的な検査法である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(6): 935-45.

2. 学会発表

1. Iijima Hiroko. Latest Non-invasive diagnosis of liver disease. 30th Anniversary & 2014 Annual Convention of Taiwan Society of Ultrasound in Medicine 2014. 10 台北  
2. Aoki Tomoko, Nishiguchi Shuhei, Nakano Chikage, Hashimoto Kenji, Ishii Akio, Takashima Tomoyuki, Aizawa Nobuhiro, Sakai Yoshiyuki, Ikeda Naoto, Tanaka

Hironori, Iwata Yoshinori, Enomoto Hirayuki, Saito Masaki, Fujimoto Jiro, Hirota Seiichi, Iijima Hiroko.  
Retrospective Cohort study for liver carcinogenesis prediction using VF map score : Virtual Touch Quantification(VTQ), Fasting blood glucose(FBG), male, age, platelet. The 65rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2014) 2014. 11 Boston

3. Iijima Hiroko, Aoki Tomoko, Nakano Chikage, Hashimoto Kenji, Ishii Akio, Takashima Tomoyuki, Aizawa Nobuhiro, Ikeda Naoto, Sakai Yoshiyuki, Tanaka Hironori, Iwata Yoshinori, Enomoto Hirayuki, Saito Masaki, Nishiguchi Shuhei. Risk of esophageal varices predicted by shear wave velocity. The 65rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2014) 2014. 11 Boston

4. 吉田 昌弘, 田中 弘教, 青木 智子, 橋本 健二, 高嶋 智之, 會澤 信弘, 廣田 誠一, 西口 修平, 飯島 尋子. Shear Waveを用いた3機種間の肝硬度測定値の関連性および相違点の検討. 第87回日本超音波医学会学術集会2014. 5 横浜

G. 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

『慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・  
予後予測）のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立』  
武蔵野赤十字病院 副院長 泉 並木

研究要旨 肝線維化の新しい評価方法であるwhole slide image  
を用いたデジタルイメージ解析について検討を行った。肝生検検  
体を用いた検討で膠原線維・弾性線維の定量結果は線維化ステ  
ージとの相関を認め、発癌予測に有用である可能性が示された。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機  
関名及び所属研究機関における職名

（委託業務成果報告（業務項目）の  
場合は省略）

#### A. 研究目的

慢性肝炎患者の予後予測に重要な肝  
線維化診断を、新しい解析手法である  
「whole slide imageを用いたデジタル  
イメージ解析」によって行い、既存の診  
断法・臨床アウトカムと比較した。

#### B. 研究方法

慶應大学病理学教室にて考案された  
whole slide imageでのデジタル解析を  
用いた検討を行った。whole slide  
imageとは高倍率の病理標本を丸ごと  
デジタルファイル化することにより、コ  
ンピュータ解析を可能にする手法であ  
り、これまで病理医がプレパラートを目  
視することで診断されていた肝線維化  
の程度（F0～F4の5段階）を定量的に測  
定することが可能である。さらに、この  
方法では、既存の線維化診断の判断材料  
となっている膠原線維のみならず、現時  
点では臨床的意義がまだ判明してい  
ない弾性線維（少量ながら肝組織に沈着  
する）も定量することが可能である。定  
量された線維量は組織全体に占める割  
合として%で算出される。また、半自  
動化されたシステムのため、比較的短  
時間で数値を得ることが可能である。  
この手法を用いて、肝生検を施行した  
C型慢性肝炎患者102例のデジタルス  
ライド上での線維化定量を行い、既存  
の線維化診断・臨床アウトカムとの比  
較を行った。全例がインターフェロン  
治療を施行した症例であり、イン  
ターフェロン治療前の肝生検検体  
を用いて線維定量を

行った。また、全例インターフェロン治  
療によるウイルス排除が得られなかつ  
た患者であり、臨床アウトカムとして  
発癌を比較した。発癌例 30例、非  
発癌例 72例をマッチングさせた患者  
群である。

図1は1例であり、既存の線維化診断  
ではいずれもF4と診断される2名の  
患者からの肝生検結果である。線維  
量は既存の診断結果が同じであつ  
ても、膠原線維量・弾性線維量は異  
なることを示している。

図1

#### Case1 病理診断:F4



膠原線維 24.2% 弾性線維 2.3%

#### Case2 病理診断:F4



膠原線維 14.2% 弾性線維 4.7%

（倫理面への配慮）

肝生検を施行した慢性肝炎患者につ  
いての生検検体を用いた研究は、院  
内倫理委員会で承認されており、書  
面による同意を得て行った。通常  
の診断・治療の過程で行われて  
いる肝生検検体を用いた検討であ  
り、この研究による研究対象者へ  
の不利益は生じないと考えられる。

以上のことから、本研究における  
倫理面の問題は無いと判断した