

C. 研究結果

102例の平均年齢は64.7歳で、男性52例、女性50例、線維化のステージはF0/1;22例 F2; 22例 F3; 25例 F4; 33例であった。膠原線維の定量結果は線維化ステージと有意に相関し ($r=0.618$, $p<0.001$)、中央値はF0/1;8.2% F2; 11.2% F3; 12.4% F4; 17.1%であった。

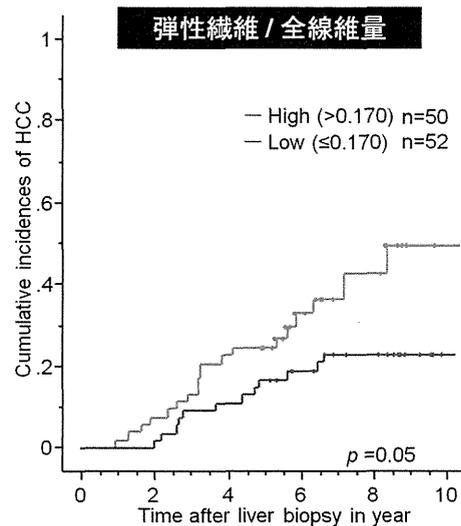
同様に弾性線維も線維化ステージと有意に相関し ($r=0.534$, $p<0.001$)、各ステージでの中央値はF0/1;1.7% F2; 1.9% F3; 2.8% F4; 3.8%であった。特にF4では膠原線維では9.5~32.5%、弾性線維では1.2~9.3%とばらつきが大きかった(表1)。

さらに、臨床アウトカムとして累積発癌率と線維化定量との関連を検討した結果、弾性線維量が高値の例で累積発癌率が高い傾向であった。さらに、弾性線維と全線維量の比を高値群・低値群に分けると、高値群で優位に累積発癌率が高いという結果であった(図2)。この結果を線維化ステージ別で検討すると、F0-2例では高値群と低値群の間に発癌率の差は認められず、F3/4例では高値群が優位に累積発癌率が高い結果であった。

表1. 線維定量の中央値(%)

全体 102 例				
膠原線維(C)	12.6			
弾性線維(E)	2.6			
全線維量(F)	15.7			
弾性線維/全線維量 (C/F)	0.170			
	F0/1	F2	F3	F4
C	8.2	11.2	12.4	17.1
E	1.7	1.9	2.8	3.8
F	10.1	13.1	14.8	21.7
C/F	0.169	0.170	0.182	0.183

図2



D. 考察

線維化の進展様式は個々の患者によって異なり、bridging fibrosisに代表される小葉構築の改変(既存の線維化診断)は同程度であっても、実際の線維の沈着量は異なることが判明した。今後、非侵襲的な線維化診断法を確立するに際して、非侵襲的検査結果と線維定量結果を比較することで、さらに臨床アウトカムの予測精度を高められる可能性がある。

E. 結論

肝組織の線維定量は既存の病理診断に付加価値をもたらす、臨床アウトカムの予測に有用である。

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

2014 ヨーロッパ肝臓学会 (Abstract; Journal of Hepatology 2014 vol. 60 S253)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

委託業務成果報告

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

分担研究者 今中和穂 大阪府立成人病センター肝胆膵内科 副部長
小林省吾 大阪府立成人病センター消化器外科 副部長

研究要旨

本研究では C 型肝炎ウイルス (HCV) 排除例を対象として Real-time tissue elastography (RTE) にて肝線維化を評価し、肝線維化と相関する臨床的パラメーターを検討した。対象はインターフェロン (IFN) 治療にて持続的 HCV 排除 (SVR) が得られた C 型慢性肝疾患 65 例。Real-time tissue elastography (RTE) は藤本ら (肝臓 2010; 51: 539) の方法に準じて Liver fibrosis index (LFI) を算出して肝線維化を評価した。LFI と各種臨床因子との相関を検討した。LFI > 2 の症例の AFP 値は中央値 4 (1-10) ng/ml、LFI ≤ 2 の症例では中央値 3 (1-5) ng/ml であり、前者にて AFP 値は有意に高値であった (p=0.008)。LFI > 2 に寄与する因子を多変量解析 (多重ロジスティックモデル) にて検討したところ、AFP のみが有意な因子であった (p=0.022)。C 型肝炎ウイルス排除例における肝線維化は年齢、血小板数、アルブミン値などよりもむしろ AFP 値がより関連を示すことが明らかとなった。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する抗ウイルス治療が飛躍的な進歩を遂げつつあり、多くの C 型慢性症例において SVR が得られるようになった。しかしながら、抗 HCV 治療により SVR が得られた症例における肝線維化の評価に関してはあまりなされていない。本研究では HCV 排除例を対象として RTE にて肝線維化を評価し、肝線維化と相関する臨床的パラメーターを検討した。

B. 研究方法

以前の IFN 治療にて SVR が得られた C 型慢性肝疾患 65 例を対象とした。内訳は年齢 64 (30-80) 歳、男性/女性 34/31 例、IFN 治療終了後からの期間 4.5 (0.7-18.3) 年、IFN 治療の種類は PEG-IFN+リバビリン (RBV) 40 例、PEG-IFN+RBV+シメプレビル 1 例、PEG-IFN 単独 7 例、従来型 IFN+RBV 2 例、従来型 IFN 単独 15 例であった。RTE は藤本ら (肝臓 2010; 51: 539) の方法に準じて右肋間より肝を走査し、5 種類の RTE パラメーター (歪み平均値、歪み標準偏差、硬化領域の面積率、複雑度) から LFI を算出して肝線維化を評価した。超音波診断装置は HI VISION900 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。LFI と各種臨床因子との相関を検討した。

C. 研究結果

65 例の LFI 値と各種臨床パラメーターとの Spearman 相関係数を検討したところ、年齢 (p=0.440)、IFN 治療終了後からの期間 (p=0.996)、血小板 (p=0.505)、AST (p=0.156)、ALT (p=0.086)、 γ GTP (p=0.092)、アルブミン (p=0.643)、AFP (p=0.071) となった。LFI と AFP についてさらに関係を調べたところ、LFI > 2 の症例の AFP 値は中央値 4 (1-10) ng/ml、LFI ≤ 2 の症例では中央値 3 (1-5) ng/ml であり、前者にて AFP 値は有意に高値であった (p=0.008)。さらに LFI > 2 に寄与する因子を多変量解析 (多重ロジスティックモデル) にて検討したところ、AFP のみが有意な因子であった (p=0.022)。

D. 結論

C 型肝炎ウイルス排除例における肝線維化は年齢、血小板数、アルブミン値などよりもむしろ AFP 値がより関連を示すことが明らかとなった。

F. 学会発表

1. 長期経過観察し得た肝血管筋脂肪腫の三例. 今中和穂他. 日本超音波医学会第 87 回 学術集会 (2014/5/9-11/横浜)
2. 新規 2 チャンネルアタッチメントを用いたバイポーラ型アプリーター複数穿刺による経皮的ラジオ波治療. 榊原充他. 第 18 回日本肝臓学会大会 (2014/10/23-24/神戸)

委託業務成果報告

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

研究要旨

慢性ウイルス性肝炎における線維化の評価については超音波検査にて行うが、その測定範囲内に肝臓癌を含めた肝腫瘍が含まれないことが必要である。今回術者の技量に依存しない超音波検査における小さな肝臓癌の同定、検出率の均一化をめざし仮想超音波を用いた無作為検査での評価を行った。

A. 研究目的

慢性ウイルス性肝炎における線維化の評価については超音波検査にて行うが、その測定範囲内に肝臓癌を含めた肝腫瘍が含まれないことが必要である。ただし超音波検査での小さな肝腫瘍の診断は術者依存性が強い問題点があるため、有効な小さな肝臓癌の同定、検出率の均一の方法を検討した。また分子標的治療薬を用いた肝臓癌の治療効果判定についても検討を行った。

B. 研究方法

対象は超音波検査前に造影CTか造影MRIで平均腫瘍径 8 ± 4 mmという非常に小さな肝腫瘍を指摘された計42結節。洞結節を超音波検査初心者4人により検査前に3次元画像解析システムボリュームアナライザーであるVINCENTの仮想超音波検査を用いてから超音波検査を行った21結節と、事前の造影CTか造影MRIの情報のみで超音波検査を行った21結節を、それぞれの腫瘍同定までの時間と、検出率を比較、検討した。

（倫理面への配慮）

通常の保険診療で行える、実臨床でも行い、行う必要のある症例での検査であり特に倫理面への配慮の必要はなし。

C. 研究結果

腫瘍検出までの時間は、仮想超音波を用いた群は平均47.8秒（7-111秒）であったのに対し、用いない群は平均112.9秒（14-313秒）で有意差をもって早く指摘可能であった（ $P=0.0002$ ）。また腫瘍の同定率は、仮想超音波を用いた群は100%（21/21）であったのに対し、用いない群は76.2%（16/21）で有意差をもって良好であった（ $P=0.047$ ）。

D. 結論

仮想超音波は小さな肝腫瘍の同定、検出に有効である。

E. 健康危険情報

特記すべき事項なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Virtual Sonography for Novice Sonographers: Usefulness of SYNAPSE VINCENT® with Pre-Check Imaging of Tumor Location

Chikara Ogawa, Yasunori Minam, Yumiko Morioka, Akiyo Noda, Soichi Arasawa, Masako Izuta, Atsushi Kubo, Toshihiro Matsunaka, Noriyuki Tamaki, Mitsushige Shibatouge, Masatoshi Kudo
Oncology 2014; 87(suppl 1):50-54

2. 学会発表

140423 第100回消化器病総会「ソラフェニブ投与後、画像上7ヶ月目より改善し、その後2年半以上CRが得られている肝細胞癌の1例」

140503 ACTA「The usefulness of using virtual ultrasound sonography software "VINCENT" with RFA」

140511 日本超音医学会_第87回学術集会「仮想超音波およびフュージョン機能を用いたRFA前の簡便なシミュレーション方法」

140529 第50回肝臓学会総会「VINCENTの仮想超音波システムを用いた簡便な腫瘍、走行血管の描出と安全な穿刺ラインの同定方法」

140607 4th IKLS「NEW TECHNIQUE USING VIRTUAL ULTRASOUND SONOGRAPHY SOFTWARE "VINCENT" BEFORE RFA」

140621 第10回肝がん分子標的治療研究会「香川県下におけるソラフェニブの使用経験～開始用量、肝機能、副作用の検討～」
(SORAFENIB PRACTICE BOOK vol.3 P87)

140801 第103回香川県腹部超音波研究会 「当院での造影超音波検査の取り組み（肝疾患を中心に）」	G. 知的財産権の出願・登録状況	
140816 TACE Refractory Focus Expert Meeting 「HCC以外へのソナゾイドUSの応用」		1. 特許取得 なし
140905 ILCA 「Newly simulated virtual ultrasound sonography before RFA」		2. 実用新案登録 なし
140927 第9回肝臓治療シミュレーション研究会「VINCENTの仮想超音波とAWを併用した経皮的RFAシミュレーション」		3. その他 なし
141004超音波医学会_第24回四国学術地方会「仮想超音波の実際の使用症例」		
141004超音波医学会_第24回四国学術地方会「仮想超音波の実際の使用症例」		
141023 JDDW 「VINCENTの仮想超音波システムとGE社のワークステーションAWを用いたRFA前のシミュレーション」		
141030_AFSUMB2014 「Usefulness of Virtual Ultrasound Sonography for Pre-check Imaging of Tumor Location」		
141103_第102回消化器病学会四国地方会「早期肝臓癌に対するVINCENTの仮想超音波とAWを使用したRFAおよび術中USのシミュレーション」		
141113_がん診療セミナー「早期肝臓癌について～予防と診断と治療～」		
141118_肝炎治療を考える会「RBV+IFN-β 4WでSVRが得られた1例」		
141126 第5回広島腹部造影超音波勉強会「初心者から中級者までの造影超音波～初歩そして応用～」		
141204_第8回TRCLDの会「C型肝炎、最新治療と病診連携について」		
141227_香川肝疾患治療講演会「US3社の上位機種を使い分けとその特徴～Logiq E9、Ascendus、Aplio500～」		
150207 第21回肝血流動態・機能イメージ研究会「RFA術前のシミュレーションに向けた教育システム」		

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

日本大学医学部 消化器外科 教授 高山 忠利

研究要旨

術中出血量は肝切除の重篤な術後合併症の危険因子であり、特に肝離断中の出血量に依存する。したがって術中出血を術前に予測することは肝悪性疾患に対しての手術適応を決定する上で重要である。本研究ではMRIによるエラストグラフィにより肝離断中の出血量が予測できるかどうかについて検討した。19例のエラストグラフィの結果と肝離断中出血($r=0.623$, $p=0.006$)、術前P-III-P($r=0.634$, $p=0.005$)、IVコラーゲン7s($r=0.734$, $p<0.001$)、術後病理によるF分類($r=0.523$, $r=0.030$)が相関し、MRIによるエラストグラフィにより術中出血のリスクを予測し得ると考えられた。

A. 研究目的

肝腫瘍に対する肝切除の短期予後・合併症は肝離断中の出血量に依存する。したがって、肝離断中の単位面積当たりの出血量を術前に予測できれば術前のリスク評価及び肝切除の適応について有用な情報となり得る。本研究ではMRIエラストグラフィによる肝硬度の測定を行い、離断出血のリスクを術前に評価できるかどうかについて検討する。

B. 研究方法

肝切除術前の患者（肝細胞癌などの慢性肝疾患症例、大腸癌肝転移症例、胆管癌などの閉塞性黄疸症例を含む）19例についてエラストグラフィを行い、測定された肝硬度と術後に測定した肝離断面単位面積当たりの肝離断中の出血量、及び術後病理診断による肝線維化との相関を検討する。肝線維化と出血量が相関することが予想され、エラストグラフィによって予測された硬度が他の肝機能評価と比較して有意な因子であるかどうかについて評価する。

C. 研究結果

MRIによるエラストグラフィ(MRI ROI)はと各因子との相関は以下の如くであった。肝離断出血($r=0.623$, $p=0.006$)、血小板($r=-0.112$, $p=0.672$)、P-III-P($r=0.634$, $p=0.005$)、IVコラーゲン7s($r=0.734$, $p<0.001$)、病理によるF分類($r=0.523$, $p=0.030$)。

D. 結論

MRI ROIは肝線維化の程度を反映し、肝切除後の短期予後に大きく影響する肝離断中の出血量を予測する因子として有用であることが示された。

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）

特記事項なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. Toki Y, et al. *Nat Genet* 2014;46:1267-73.

Surgical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome. Yoshida N, et al. *World J Surg* 2015;39:471-7.

Transmembrane serine protease TMPRSS2 activates hepatitis C virus infection. Esumi M, et al. *Hepatology*. 2015;61:438-47.

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Identification of aberrant pathways by integrated analysis in stepwise hepatocarcinogenesis. Midorikawa Y, et al. 第73回日本癌学会（横浜）

包括的遺伝子発現及びメチル化プロファイルによる大腸癌肝転移についての統合解析. 緑川泰, 他. 第67回日本消化器外科学会（福島）

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

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

研究分担者 住野泰清 金子弘真
東邦大学医療センター大森病院消化器センター

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)などのstrain image法やvirtual-touch quantification (VTQ)を始めとするshear-wave elastography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、それ自身の精度と同時に、線維化以外の因子による結果への影響の有無などの解明が急がれている。そこで我々はこれらelastography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

上記研究主旨に従い、今回はGE社製超音波装置に搭載された新しいElastographyであるS-MapがC型慢性肝疾患の線維化診断に有用か否か明らかにし、さらにその精度を検討した。

B. 研究方法

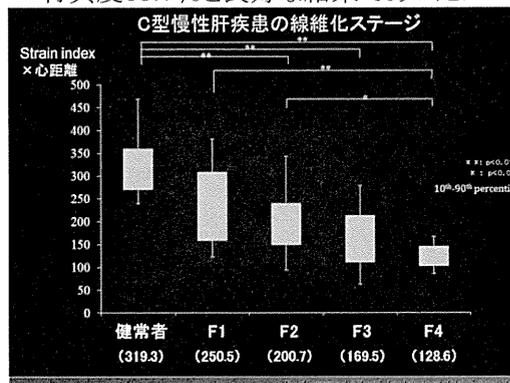
対象は2013年1月より2014年5月までに肝生検とS-Mapを施行し得たC型慢性肝疾患38例。超音波検査はGEヘルスケアジャパン社製 LOGIQ E9 XD clearと3.5 MHzコンベックスプローブ (C1-6)を使用し、右肋間走査から心拍の検出する断面で肝表から5cmのところ横2cm×縦4cmのROIをおき、ひずみの絶対値をカラーマッピングする機能であるS-Mapにより、ひずみ画像を取得した。症例間でのElastographyの設定(周波数やストレインスケール等)は固定し、心拍動により最もひずみが生じたフレームを代表フレームとした。代表フレームから算出される半定量的解析値(Strain Index)を計5-7回測定し、その平均を求めた後、ROIから心臓までの距離(HD)を測定し、strain indexの平均との積(SHD)を算出した。その後、肝生検(F因子)と各群間のSHDを対比した。またROC曲線を描き、SHDによる肝線維化診断能について検討した。なお超音波検査は同一条件となるよう一人の検査者によって行った。また健常コントロール12例も対象とした。

(倫理面への配慮)

施設の倫理委員会で審査を受け(Elastography: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

肝線維化ステージとSHDの比較を行った結果、健常者とF2 ($p < 0.01$)、健常者とF3 ($p < 0.01$)、健常者とF4 ($p < 0.01$)、F1とF3 ($p < 0.01$)、F1とF4 ($p < 0.01$)、F2とF4 ($p < 0.01$)に有意差を認めた。F4以上の診断能はROC下面積が0.87、cutoff値168で感度88.9%、特異度78.0%、F2以上の診断能はROC下面積が0.87、cutoff値242で感度82.7%、特異度85.7%と良好な結果であった。



D. 結論

C型慢性肝疾患におけるS-Mapを用いたstrain indexの解析は、肝線維化診断に有用性であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

委託業務成果報告

C型肝炎診療における Transient elastography の有用性に関する研究

研究分担者	河田則文	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学	教授
研究分担者	久保正二	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学	病院教授
研究協力者	竹村茂一	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学	講師
研究協力者	田中肖吾	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学	講師
研究協力者	川村悦史	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学	病院講師
研究協力者	森川浩安	大阪市立大学大学院医学研究科先端予防医療学	准教授

研究要旨

肝臓エラストグラフィーの Shear wave imaging の代表である Transient elastography (FibroScan)の臨床有用性について検討した。C型肝炎治療前に FibroScan を実施し、5年後に経過観察が可能であった 103 症例に対して、再度 FibroScan を実施し、その前後値の変動を解析した。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法のウイルス学的著効群において、有意な肝硬度低下を認め、治療効果を反映していた。また、経過中肝発癌例は、19 例存在し、前値が 19.0±11.7 kPa であり、18 例に肝硬度上昇を認めた。Transient elastography は、C型肝炎経過に伴って変動し、治療や発癌に応じた変動の特徴が認められた。

A. 研究目的

Transient elastography (FibroScan; FS)は平成23年に保険収載され、肝疾患拠点病院を中心として、肝疾患日常診療に欠かせない肝硬度測定装置となっている。我々の施設では平成16年より FSを使用しており、肝疾患診療における有用性を報告してきた。本研究では、5年の経過観察が可能であった症例を対象として肝硬度測定によるC型肝炎診療に及ぼす役割について検討した。

B. 研究方法

対象は2004年から2007年の間に各種治療導入前にFSを施行し、5年後再測定を行えた慢性C型肝炎患者103例（男性38例・女性65例、25-78歳、中央値61歳）である。治療の内訳はペグインターフェロン・リバビリン併用療法のウイルス学的著効 (SVR) 群41例、無効/再燃 (NR) 群26例、生化学的著効 (BR) 群8例と肝庇護療法 (AT) 群21例、無治療 (NT) 群7例である。FibroScanについては既報どおり、右肋間より肝右葉を通常エコーで確認後、10回以上測定し、成功率60%以上かつIQRが測定値の30%以下を検査成功とし、10回測定結果の中央値を測定値 (kPa) とした。

〔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

対象症例の詳細は表1に示す。

表1. 対象症例

対象（初回測定時、全症例）	n=103
Sex: male/ female	38/65
Age	61 y (25-78) Median
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.3 (14.9-32.8)*
Platelet count (10 ⁴ /μL)	15.6 ± 6.4*
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.4*
Prothrombin time (INR)	1.02 ± 0.13 *
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.32*
AST (IU/L)	59 ± 44.9*
ALT (IU/L)	69 ± 84.2*
GGT (IU/L)	51 ± 59.8*
Fibrosis stage (METAVIR)	
0/1/2/3/4/unknown	2/48/21/7/18/7
Histological activity	
0/1/2/3/unknown	2/57/21/3/20

*Mean ± SD. (range)

各治療群の治療前/5年経過後の変動(単位kPa)は、SVR群：9.7±10.5/ 7.5±11.0 (p<0.05), NR群：9.8±5.2/ 16.7±14.7 (p<0.05), BR群12.2±8.7/ 6.1±2.1 (p=0.05), AT群17.6±12.7/ 29.2±21.5 (p<0.05), NT群8.4±3.3/ 9.9±3.5 (有意差なし)であった。(図1)

5 kPa以上の肝硬度上昇が認められた症例は25例あり、AT群が17例、SVR群、NR群が各3例、NT群が2例であった。

経過中の肝発癌症例は19例認め、治療前肝硬度の平均は19.0±11.7 kPaであった。また、前値が最も高かった1例を除いた全症例に肝硬度の上昇が認められた。(表2. 図2)

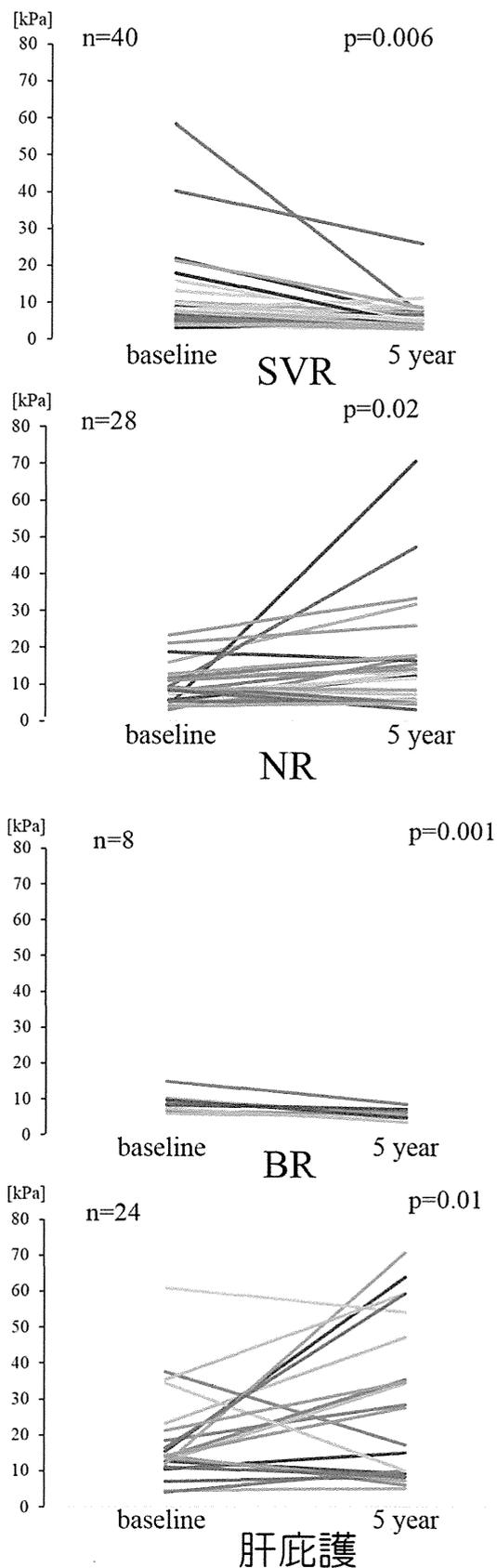


図1. 治療別でのFibroScan値の変動

表2. 発癌症例

Sex: male/ female	9/10
Age	67 y (47-76) Median
Fibrosis stage (METAVIR)	
O/1/2/3/4/unknown	O/2/O/2/14/1
Histological activity	
O/1/2/3/unknown	O/3/4/O/12
Therapy	
SVR/BR/NR/other	1/O/7/11

	baseline	5 year	p値
FibroScan	19 ± 11.7	38.9 ± 18.6	0.00023
Plt	9.5 ± 3.3	8 ± 2.9	0.011
PT	1.07 ± 0.13	1.1 ± 0.11	0.055
Alb	3.7 ± 0.3	3.3 ± 0.6	0.015
T-Bil	1.8 ± 6.0	5.7 ± 18.9	0.118
AST	71.7 ± 43.3	88.8 ± 70.8	0.207
ALT	80.2 ± 58.6	66.6 ± 35.9	0.161
GGT	77.5 ± 50.1	74.2 ± 50.3	0.413

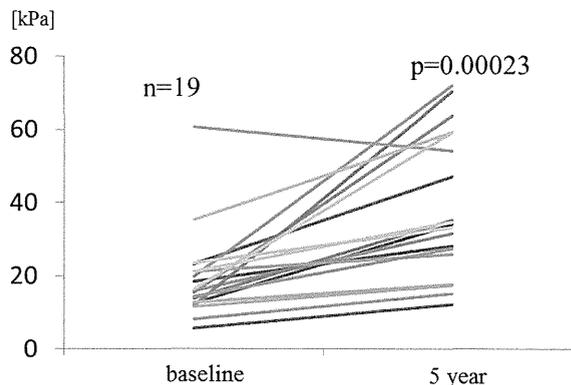


図2. 発癌症例でのFibroScan値の変動

D. 考察

SVR群、BR群において、肝硬度の有意な低下が認められた。NR群で上昇していることから、治療効果を反映していると考えられた。また、肝底護療法群では肝硬度が上昇しており、肝線維化抑制効果がないことが示唆された。また、発がん群は、前値が高く、経過中も肝硬度が上昇している特徴があった。発癌発見時には既に肝硬度上昇を認めており、癌自体による硬度上昇ではないと考えられた。

E. 結論

Transient elastographyはC型肝炎治療効果を反映した硬度変化を示し、肝発癌症例では、FibroScan値の有意な増悪を認めた。Transient elastographyは今後の肝疾患診療に役立つと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

C型肝炎診療におけるTransient elastographyの有用性 ～5年経過観察例からの検討～
大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学 森川浩安、打田佐和子、河田則文 日本肝臓学会第50回総会 東京 2014.5.29

田中肖吾, 竹村茂一, 坂田親治, 西岡孝芳, 濱野玄弥, 木下正彦, 伊藤得路, 江田将樹, 浦田順久, 野沢彰紀, 上西崇弘, 山本隆嗣, 久保正二: 肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除術の妥当性. 第27回日本内視鏡外科学会総会 盛岡 2014.10.2

H. 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

委託業務成果報告

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

研究要旨

International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) の定義する術後肝不全が発症した群と発症しない群を比較したところ、全生存率および無再発生存率のいずれも発症しない群の方が有意に予後良好であった。また術後肝不全の独立した危険因子は肝葉切除、1000ml以上の出血、およびF3以上の線維化であった。

A. 研究目的

International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) の定義する術後肝不全が術後に与える影響

B. 研究方法

2005年から2010年までに神戸大学において肝切除が行われた279人を対象として、International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) の定義する術後肝不全の発祥の有無を調査し、それらの予後について検討した。

C. 研究結果

術後肝不全が発症した群と発症しない群を比較したところ、全生存率および無再発生存率のいずれも発症しない群の方が有意に予後良好であった。また術後肝不全の独立した危険因子は肝葉切除、1000ml以上の出血、およびF3以上の線維化であった。

D. 結論

術後肝不全は全生存率および無再発生存率のいずれにも影響を与えるので、術後肝不全を減らすことが重要である。

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）
特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

Assessment of ISGLS definition of post hepatectomy liver failure and its effect on outcome in patients with hepatocellular carcinoma.

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
J Gastrointest Surg. 2014 Apr;18(4):729-36.

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

委託業務成果報告

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

研究要旨

肝硬変（F4）を除くC型慢性肝障害（CHC）に対するShear Wave Elastography（SWE）の有用性の検討と肝線維化スコアとの比較を行った。結果はF0-1診断に対する多重ロジスティック回帰分析による多変量解析（投入因子：SWE, FIB-4 index, APRI および Forns index）ではSWEが（弾性値が1上昇するごとに）オッズ比2.52（95%CI：1.49 - 4.28, P<0.001）で独立した因子として選択された。そのため、SWEは肝硬変例を除いたCHCの線維化ステージの鑑別に有用であると考えられた。

A. 研究目的

B. C型慢性肝障害（CHC）に対するShear Wave Elastography（SWE）の有用性の検討と肝線維化スコアとの比較した。

B. 研究方法

線維化ステージ（F0-F3）が判明し、かつ同時期にSWEを用いて肝硬度を評価したCHCの患者55例を対象とした。

C. 研究結果

F0-1診断に対する多変量解析（投入因子：SWE, FIB-4 index, APRIおよびForns index）ではSWEがオッズ比2.52（95%CI：1.49 - 4.28, P<0.001）で独立した因子として選択された。

C. 結論

D. SWEは肝硬変例を除いたCHCの線維化ステージの鑑別に有用である。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: comparison of liver fibrosis indices. Hepatol Res. 2015 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. Lecture Title: Surveillance of Hepatocellular Carcinoma for Patients after SVR. Hidenori Toyoda, M.D., Ph.D.
2. Lecture Title: Changing HCV Genotype Distributions in Japan: the Effect of the Mode of Transmission. Hidenori Toyoda, M.D., Ph.D.
研究会名は「1st International Monothematic Conference on Viral Hepatitis C」, 会場はRemisense Admiral Hotel, Opatija, Croatia

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。

委託業務成果報告

ソラフェニブの抗線維化作用に関する研究

藤瀬 幸、孝田雅彦、村脇義和

研究要旨

切除不能な肝細胞癌患者にソラフェニブを投与し、肝硬度、線維化マーカーを測定し、ソラフェニブが一部の症例で線維化の改善を認めた。しかし、肝機能が悪化する症例もあり、さらに多数例での検討が必要である。

A. 研究目的

ソラフェニブの副作用として、重篤な肝障害が報告されている。一方、動物実験では肝線維化が改善するとの報告もある。今回、ソラフェニブ投与患者に対して、Virtual Touch Quantification (VTQ) による肝硬度を測定し、ソラフェニブの影響を検討した。

B. 研究方法

本研究は前向き試験である。本試験に登録する患者は全身投与が可能で、日常診療下でのネクサバル治療が選択された切除不能な肝細胞癌患者であることが条件である。ソラフェニブ投与患者に対して、Virtual Touch Quantification (VTQ) による肝硬度を測定し、ソラフェニブの影響を検討した。VTQの測定方法は、右肋間で右葉肝表面より1~2cmにROIを設定し、10回測定後、その中央値を用いた。また、肝機能検査及びIV型コラーゲン7Sを測定し、治療効果はmRECISTに従って判定した。

C. 研究結果

2012年1月~2014年2月までにソラフェニブ単独療法を導入し、VTQによる経過を追えた20例（男性19例、女性1例）。平均年齢70.9歳（63~83歳）。成因は、B型5例、C型11例、アルコール4例。Child-Pugh分類は、5点18例、6点2例であった。平均観察期間は、5.1ヵ月（1~14ヵ月）。VTQ低下群は20例中10例、不変・上昇群は10例であった。IV型コラーゲン7S低下群は20例中10例、不変・上昇群は10例。治療効果は、PD11例、PR+SD9例であった。VTQ低下群と不変・上昇群でALT値、IV型コラーゲン7S、治療効果を比較すると、VTQ低下群10例中6例でIV型コラーゲン7Sも低下し、不変・上昇群10例中6例でIV型コラーゲン7Sも上昇した。PD群でVTQ低下例には、リンパ節転移、肺転移によるPDが含まれていた。また、PR+SD群でVTQ不変・上昇例には、ALT上昇や、投与期間が短い症例が含まれていた。

D. 考察・結論

VTQの変化はALTの変化と正の相関を認め、肝機能障害による壊死、炎症を反映している可能性が示唆された。また、VTQ、IV型コラーゲン7Sがともに低下し、ALTも変動しなかった症例が3例あり、ソラフェニブにより肝線維化が改善している可能性が示唆された。

今回の検討で、一部の症例ではあるがソラフェニブによって肝硬度やIV型コラーゲン7Sが低下するものがあり、肝障害を来さない例では、線維化が改善する可能性があることが示唆された。

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）

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

2014年6月6日 第50回日本肝癌研究会（京都）

2014年6月21日 第10回日本肝がん分子標的治療研究会（淡路）

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

委託業務成果報告

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

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

2014 年 1 月に本学倫理委員会で承認。2 月から登録を開始し、2 月に 1 例、5 月に 1 例、6 月に 5 例、7 月に 8 例、8 月に 5 例、9 月

に 1 例、10 月に 2 例、11 月に 3 例、12 月に 5 例、2015 年 1 月に 1 例と、現在までに 32 症例を登録している。

D. 考察

患者への十分な説明を行い理解を得るよう努めていく。
症例を積み重ねて標本の結果について解析を行う。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

1. Lim C, Mise Y, Sakamoto Y, Yamamoto S, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Above 5 cm, size does not matter anymore in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg 2014; 38(11):2910-8.
2. Shibahara J, Ando S, Sakamoto Y, Kokudo N, Fukayama M. Hepatocellular carcinoma with steatohepatic

features: a clinicopathological study of Japanese patients. *Histopathology* 2014; 64(7):951-62.

3. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol* 2014; 61(3):583-8.
4. Satou S, Aoki T, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Arai O, Mitake T, Miura K, Kokudo N. Initial experience of intraoperative three-dimensional navigation for liver resection using real-time virtual sonography. *Surgery* 2014; 155(2):255-62.
5. Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T, Kaneko J, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; Supple 3:S348-55.
6. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, Shindoh J, Mise Y, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(6):1817-24.

学会発表

- 1) Sakamoto Y, Shindoh J, Aoki T, Kaneko J, Ishizawa T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. A new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma - are AJCC 7th and LCSGJ 5th staging systems accurately predict the prognosis of surgical patients with intrahepatic cholangiocarcinoma?- , Plenary Session, IHPBA, Seoul, 2014
- 2) Miyata A, Sakamoto Y, Shindoh J, Aoki T, Kaneko J, Ishizawa T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Impact of nodal dissection in 110 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, Oral, IHPBA, Seoul, 2014

G. 知的所有権の出願・取得状況
特になし

RFAの焼灼範囲を決定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

種々の肝がんにおけるラジオ波治療の焼灼範囲について検討した。腫瘍の多血・乏血で焼灼範囲に有意な違いは見られなかった。

A. 研究目的

RFAの焼灼範囲はRFA電極の非絶縁部の長さや焼灼時間、病変に隣接する血管の存在だけではなくさまざまな因子により影響を受ける。また、エタノール注入など、物理的に環境を変えることで、焼灼範囲は拡大する。われわれは、これまでRFAの焼灼範囲に影響を与える因子として、ICG検査値、SPIOの投与などを報告してきた（J Gastroenterol Hepatol 2006, 2008）。このように、RFAは腫瘍内外のさまざまな環境因子で焼灼範囲が異なっていることが予想される。近年、肝細胞癌の画像検査における造影剤の進歩により、乏血性結節の段階で発見され治療対象になることもしばしばみられるようになってきた。今回われわれは、乏血性結節、多血化した結節および、多血化した結節をTACEした場合とで、RFAの焼灼範囲に違いが見られるか否かを検討した。

B. 研究方法

対象は2013年1月から2014年12月までに当科に入院してRFAを施行した117症例のうち、系統的複数回焼灼例、転移性肝腫瘍例、治療開始前の結節の血流評価不能例、ダイナミックCTでの焼灼範囲未計測例を除いた85例（平均年齢72.3歳、48-85歳、男性49例、肝硬変あり71例、Etiology : Alcohol 8例、HBV 14例、HCV 58例、

HCV(SVR)2例、HCV+Alcohol 1例、NBNC 2例、Child-Pugh score5点47例、6点25例、7点8例、8-9点2例、10-11点3例、AFP 109ng/ml、DCP 217AU/ml）総結節数100結節（平均腫瘍径13.7mm、多血32結節、乏血43結節、TACE後25結節）であった。多血化はソナゾイド造影US、ダイナミックCT、EOB-MRIで評価した。治療は全例Cool-tip typeの電極を使用し、先端2cmが45結節、先端3cmが55結節、平均焼灼時間9.25分、平均最終温度56.9度であった。治療効果判定は全例ダイナミックCT（RFA後撮像までの平均日数3.3日）の門脈相で評価し、最大径とそれに直交する2つの径の3つの直径の平均で焼灼径として評価した。電極先端長を2cmと3cmで分けて多血結節、乏血結節、TACE後結節における焼灼径を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床例を対象としてはいるが、通常の医療行為の範囲で行われたものである。

C. 研究結果

先端2cmの焼灼径はそれぞれ多血結節22.1mm、乏血結節24.8mm、TACE後結節31.4mmで、TACE後結節は他の結節群に比し有意に焼灼径が大きかった（ $P < 0.001$ ）。先端3cmの焼灼径はそれぞれ多血結節27.6mm、乏血結節30.9mm、TACE後結節35.3mmで、TACE後結節は他の結節群に比し有意

に焼灼径が大きかった (P=0.003)。先端2cm、3cmの両群で多血結節に比べ乏血結節の焼灼径が大きい傾向はみられたが、有意ではなかった。多変量解析の結果では最終温度、非絶縁部長が焼灼径に影響を与える独立した説明変数であった。

D. 考察

従来指摘されていたように、塞栓による肝動脈血流低下は血流による冷却効果からくる、焼灼範囲減少を防いでいると考えられた。しかしながら、腫瘍自体の血流の影響はあまり大きくないと考えられた。

E. 結論

多血結節の塞栓による血流遮断は有意にablated marginを拡大させた。結節の多血化はAblated marginを多少減少させる傾向がみられたが統計学的に有意ではなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

2. 学会発表

日本超音波医学会第88回学術集会,
2015.05.22-24 (抄録提出中)

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

「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」

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 椎名 毅

研究要旨

本研究は、Real-time Tissue Elastography (RTE)およびエラストグラフィの新規手法を用いた肝線維化の定量的な解析技術を開発することを目的とする。このため、現在、RTEでの線維化stageの指標として用いられているLF indexに対して、さらに線維化stageの識別能の向上のために新規データ解析法について検討する。また、strainとshear wave計測を組み合わせることで、strain imagingで肝線維化の評価の定量化を可能とする新しい評価法についても検討する。前者については、動画データを用いた描画率が特微量として利用可能なことを確認した。また、新規エラストグラフィ手法については、passive elastographyに方法について検討し、その有効性を検証した。

A. 研究目的

慢性ウイルス性疾患における肝線維化の進行度を、エラストグラフィを用いて非侵襲的に評価する指標を確立することにより、肝病態の重症度の評価、適切な治療法の選択や効果の判定、肝発がん予測の精度を向上させることを最終目標としている。

その中で、本研究では、Real-time Tissue Elastography (RTE)およびエラストグラフィの新規手法を用いた肝線維化の定量的な解析技術を開発することを目的とする。

B. 研究方法

エラストグラフィの手法には、RTEのように用手的な圧迫や拍動により生じる組織のひずみを計測するstrain imagingと、体内に剪弾波を発生させてその伝搬速度を計測するshear wave imagingがある。

Strain imagingは、静的な変形に対しての特性であり、線維化による結節など構造的な変化も反映した硬さの分布を画像のパターンとしてとらえている。一方で、ひずみ値自体は圧迫の大きさで変化するため相対的な値である。

これに対して、shear wave imagingは、より高周波で振動する剪断波の伝搬媒質としての硬さを、数値的に求めている。このため定量的に評価できる利点があるが、伝搬速度は線維化の程度だけでなく黄疸による炎症など他の要因で変化しやすい。

そこで、以下のように、RTEの新たなデータ解析法を検討するとともに、strainとshear wave計測を組み合わせることで、strain imagingで肝線維化の評価の定量化を可能とする新しい評価法についても検討する。

(1) RTEにおける新規データ解析法の開発

現在、RTEでの線維化stageの指標として用いられているLF indexに対して、さらに線維化stageの識別能の向上のために新規データ解析法について検討する。

(2) 新規エラストグラフィ手法による肝線維化量の定量的評価法の開発

これについては、以下の様に複数の手法について検討する。今年度は、RTEなどstrain imagingの手法に、shear wave imaging法を組み合わせることで定量化をはかる手法について検討する。また、拍動で生じる微弱なshear waveを用いるPassive elastographyに方法について検討する。

C. 研究結果

(1) RTEにおける新規データ解析法の開発

線維化stageを示す特微量であるLF indexの抽出には、通常は心周期内の1枚のひずみ像を用いているが、心周期内でのひずみ像の時間変化を利用することで、次式で示す描画率などの新たな特微量として利用可能なことがわかってきたので、さらに多数データでの解析を進めた。

$$\text{描画率} = \frac{\text{全フレーム数} - \text{reject フレーム数}}{\text{全フレーム数}}$$

図1は、237症例（F0=12, F1=71, F2=79, F3=47, F4=28）について、3-10秒連続して記録

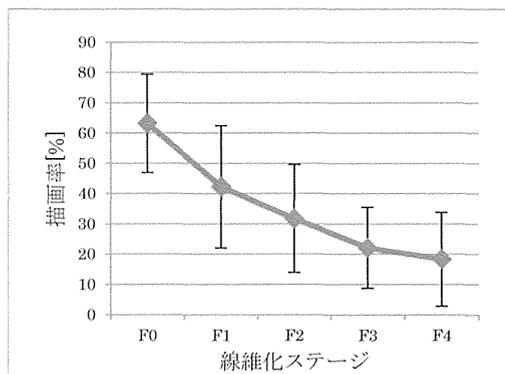


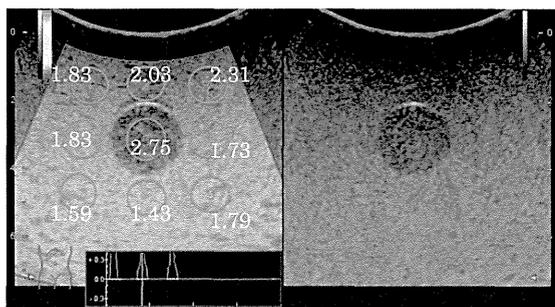
図1 線維化 stage による描画率の変化

した動画データをもとに、描画率を求めたものである。これまでの解析結果と同様、線維化の進行に伴い、描画率が減少することが示されている。今回のデータでは、特に、F0-F1での変化が大きくなっている。

(2) 複合的エラストグラフィ手法による肝線維化量の定量的評価

Strain imagingの定量化の試みとして、体内に参照部位を何点か設け、その点でのひずみと剪断波を同時に測定することができれば、その点での応力が推定できる。この参照点でも応力をもとに画像内の他の部位の応力を推定すれば、画像内のヤング率が求まる。

この手法を実験で検証するため、RTEを計測可能な装置を改造し、音響放射力 (ARFI) で剪断波を発生させて、サンプルボリュームでの剪断波の速度を計測可能とした。図2は、中央に直径20mmの円柱状の硬化部を含むファントムを計測した結果で、RTEの画像では、内包物は硬く表示されている。また、中心と周囲9か所のROIを設定して測定された剪断波速度が数字で記載されている。



(a)ひずみ像と剪断波速度 (b) Bモード像
図2 ファントム計測の結果

これを見ると、中央の内包物2.75m/sは周囲に比べ速度が大きく硬いことを示しているが、周囲は部位によって測定度のばらつきが大きく精度面で改善の余地がある。

(3) Passive Elastographyの検討

現在のshear wave imagingは、音響放射力で剪断波を発生させているが、照射する音響エネルギーが大きくなる問題がある。また、剪断波の速度の計測法が、伝搬方向を仮定したTime of Flight法であるが、アーチファクトが生じやすい点が課題である。そこで、拍動で生じる剪断波を用いる方法として passive elastographyについて検討した。

図2は、ファントム実験で、心臓の代わりに、加振器を用いた。また、図3は、これを実装してファントムを計測した結果である。

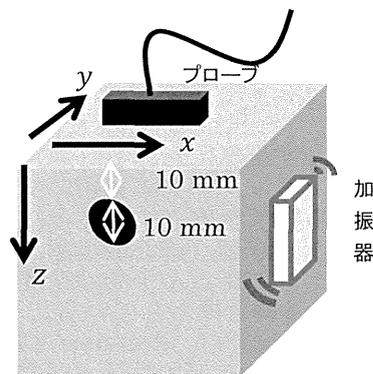
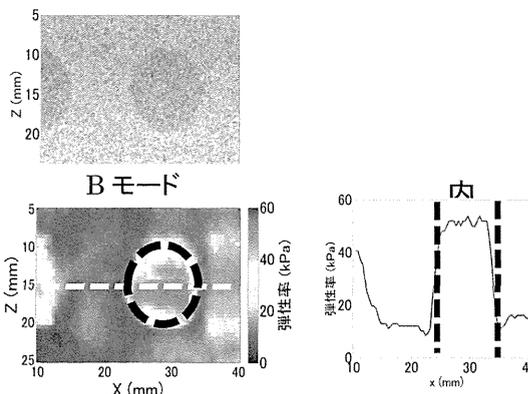


図3 Passive elastographyのファントム実験



42.4 ± 7.7 kPa (内包物)
7.7 ± 1.3 kPa (背景) プロファイル

図4 ファントム実験の結果

図4を見ると、内包物は明瞭に描出されておりまた、弾性値も、ほぼ実際に近い値が推定されていることがわかる。

[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。

D. 結論

RTEの新たなデータ解析法として、今回は、237例と多くの動画データを用いたが、描画率は線維化stageの指標として利用可能なことが示された。今後は、rejectionの閾値の影響などについてさらに検討が必要である。

Strain imagingで肝線維化の評価の定量化については、strainとshear wave計測を組み合わせる手法について、装置を改造して、ひずみと剪断波の双方が計測可能なことは確認できた。一方、剪断波計測法に精度の向上については、今後検討が必要がある。

Passive elastographyについては、有望な手法であることが示された。今後は、精度や加振源の位置による影響などについてさらに検討していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] T. Kitazaki, T. Shiina, K. Kondo, M. Yamakawa, "Shear wave elasticity imaging using inverse filtering and multiple-point shear wave generation," Proc. of 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, pp.1121-1123, 2014.

2. 学会発表

[1] T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Estimation of tissue viscoelasticity using inverse filter and multiplepoint shear wave generation," 13th Int. Tissue Elasticity Conference, Snowbird, 2014.9.9

[2] 山川 誠, 椎名 毅, "プローブ加振によるせん断波を用いた2-D Transient elastography の基礎検討," 日本超音波医学会第87回学術集会, 横浜, 2014.5.9

[3] 小江啓介, 近藤健吾, 山川誠, 椎名毅, "受動励振による組織粘弾性評価の実験的検討," 日本超音波医学会基礎技術研究会, 札幌, 2014.8.1

[4] 五明美香子, 近藤健悟, 山川誠, 椎名毅, "粘弾性評価用ファントムの試作と剪断波を用いた定量的評価," 超音波エレクトロニクスシンポジウム, 東京, 2014.12.3

[5] 近藤健悟, 小江啓介, 山川誠, 浪田健, 椎名毅, "相関に基づく波長推定による組織

弾性評価の実験的検討," 同志社大学超音波医学研究センターシンポジウム, 京都, 2015, 2, 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」

担当責任者：京都大学 肝胆膵・移植外科 助教 田浦 康二郎

研究要旨：

本研究は、肝切除の術前肝予備能評価における肝硬度測定の有用性を検証することを目的とした。2011年8月から2014年10月までに当施設で肝切除を施行した286例を対象に、Acoustic Radio Force Impulse (ARFI) システムを用いて、非腫瘍部の肝実質における剪断波速度 (shear wave velocity: SWV) を測定し、これを肝硬度の定量的指標とした。SWV は肝切除標本の病理学的肝線維化の stage と良い相関を示した。肝線維化の術前予測において、SWV と他の術前肝機能因子および線維化マーカーとを比較したところ、SWV は最も優れた予測能を示した。ARFI を用いて測定した肝硬度指標 SWV は、肝切除対象症例における術前の肝線維化診断に有用であった。

A. 研究目的

近年、肝線維化の程度を非侵襲的に診断する方法として、肝硬度測定の有用性が注目されている。肝線維化は慢性肝障害の帰結であり、肝切除症例において、肝線維化の進行を術前に肝硬度として定量的に測定することは、術前の肝予備能を評価し、手術の安全性を確保するうえで有用である可能性がある。そこで本研究は、肝切除症例を対象として、肝線維化の術前診断における肝硬度測定の有用性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象患者

2011年8月から2014年10月までに、京都大学医学部附属病院において、肝切除術を施行した286例の患者（生体肝移植ドナー手術症例は除く）に対して、前向きにデータの収集と解析を行った。本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得たうえで（承認番号：E1258）、「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて実施した。すべての研究対象者に対して、書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

2. データ収集

術前の肝機能評価として、一般血液検査項目（血小板数、凝固機能、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、肝逸脱酵素、血中アンモニア値など）のほか、ヒアルロン酸や4型コラーゲンなどの線維化マーカーの測定、ICG負荷試験、そして肝硬度測定を行った。また、

非侵襲的肝線維化指標として、aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)およびFIB4 indexを算出した。手術因子として、手術時間と出血量のほか、手術により失われる非腫瘍部肝実質体積をCT volumetryシステムにて測定し、切除後の残肝割合を算出した。病理検査にて、切除標本の肝線維化 stage (Metavia score) を評価した。

3. 肝硬度測定

肝硬度の測定には Acoustic Radio Force Impulse (ARFI) システムを用いた。ARFI を搭載した持田シーメンス社製超音波診断装置 ACUSON S2000 を用いて、非腫瘍部の肝実質における剪断波速度 (shear wave velocity: SWV) を測定し、これを肝硬度の定量的指標とした。

C. 研究結果

1. 患者背景

対象患者の臨床的特徴を Table 1 に示す。原疾患は184例(64.3%)が原発性肝腫瘍、102例(35.7%)が転移性肝腫瘍であった。原発性肝腫瘍のうち、176例が肝細胞癌(B型肝炎肝癌: 32例[肝細胞癌の18.2%], C型肝炎肝癌: 67例[同38.1%], B型+C型肝炎肝癌: 3例[同1.7%], 非B非C型肝炎: 74例[同42.0%])、6例が肝内胆管癌、2例が混合型肝癌であった(Figure 1)。切除標本における肝線維化 stage は F0: 110例(38.4%), F1: 44例(15.4%), F2: 56例(19.6%), F3: 32例(11.2%), F4: 44例(15.4%)であった(Figure 2)。