

論文内容の要旨

Diagnostic accuracy of 2D-shear wave elastography and comparison with liver fibrosis biomarkers in chronic hepatitis C

(C 型慢性肝疾患の肝線維化診断における 2D-シェアウェーブエラストグラフィーの有用性：血清バイオマーカーとの比較検討)

(阿部珠美, 黒田英克, 藤原裕大, 吉田雄一, 宮坂昭生, 神山直久, 滝川康裕)
(岩手医学雑誌(JIMA)70 巻, 3 号, 平成 30 年 8 月掲載)

I. 研究目的

慢性肝疾患の最多を占める C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) 患者数は国内で 200 万人に及ぶ。C 型慢性肝疾患の診療においては、肝線維化の進展に伴い肝発癌、門脈圧亢進症の併発ならびに肝不全のリスクが上昇することから、予後予測や治療方針決定のために肝線維化評価が重要となる。従来の肝線維化診断のゴールドスタンダードは肝生検検査による病理診断であるとされてきた。しかし、その侵襲性や sampling error などの問題点から繰り返すことが困難であり、肝生検検査に代わる非侵襲的肝病態診断法の確立が望まれている。非侵襲的な肝線維化評価法として、血清線維化マーカーであるヒアルロン酸、IV型コラーゲン 7S や M2BPGi の有用性が報告され、APRI (R. K. Sterling, et al. Hepatology. 2006) や FIB-4index (Wai C-T, et al. Hepatology. 2003) などの予測式も活用されている。一方で、低侵襲な診断手法として肝臓の超音波エラストグラフィーが注目され、欧州肝臓学会のガイドラインに用いられるなど世界的に活用されている。近年の超音波エラストグラフィーの進歩はめまぐるしく、GE Healthcare の 2D-shear wave elastography (2D-SWE) は、複数プッシュパルスや方向分離フィルタリング技術を採用し、計測数値と共に対象領域における組織の硬さをカラーの二次元マップで視覚化することが可能な最新のエラストグラフィーである。しかし、2D-SWE に関する報告は未だ限られており、肝線維化診断における有用性についての検討が期待されている。本研究では C 型慢性肝疾患における非侵襲的肝線維化診断法としての 2D-SWE の有用性について、既存の血清線維化マーカーとの比較検討を行った。

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学肝臓内科で 2015 年 1 月から 2016 年 6 月までに 2D-SWE, 血液検査ならびに肝生検検査を施行した C 型慢性肝疾患 222 例を対象とした。岩手医科大学医学部倫理委員会の承認 (H26-124) および被験者からの同意を得て行った。C 型肝炎は HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陽性のものとした。超音波診断装置 LOGIQ E9 (GE Healthcare), 探触子は 4.0MHz コンベックス型の C1-6-D プロブを使用した。ROI (region of interest) 中央に約 1 cm 大の円形測定領域を固定設置し、せん断弾性波速度 (Shear wave velocity: SWV (m/s)) を自然呼吸停止下で 10 回連続測定し、中央値を最終測定結果とした。SWV 測定同日に末梢静脈より採血を実施し、測定同部位より肝生検針 (14 G, 22mm) を用いて超音波ガイド下肝生検検査を行った。採取した病理組織標本について本学病理専門医による評価を行った。METAVIR 分類 (Bedossa P, et al. Hepatology. 1996) に準じ、肝線維化評価として F stage ; F0 : 線維化なし, F1 : 門脈域の線維性拡大, F2 : bridging fibrosis, F3 : 小葉のひずみ

を伴う bridging fibrosis, F4: 肝硬変(結節形成傾向が全体に認められる場合)で評価した。同様に壊死炎症評価として A stage; A0: なし, A1: 軽度, A2: 中等度, A3: 高度, で評価を行うとともに, 脂肪変性評価として steatosis: S0<5%, S1: 5-33%, S2: 33-66%, S3>66%に層別化した。病理評価による線維化 stage, 壊死炎症 grade ならびに脂肪化 grade と SWV との関係性について多重比較検定を用い解析を行った。また, 患者背景(年齢, 性別, BMI), 血液検査値(血小板値, アルブミン, AST, ALT, 総ビリルビン, プロトロンビン時間)および血清線維化マーカー及びスコア(ヒアルロン酸, IV型コラーゲン 7S, M2BPGi, APRI, FIB-4 index) と SWV との関係について解析を行った。2D-SWE, ヒアルロン酸, IV型コラーゲン 7S, M2BPGi, APRI, FIB-4 index の肝線維化診断能に対して ROC (receiver operating characteristic) 解析による比較検討を行った。

III. 研究結果

対象症例 222 例のうち, 肝硬度測定非成功例 2 例, 肝病理所見評価不能例 18 例, 多量飲酒歴を有する例 4 例, 他の慢性肝疾患の重複感染例 5 例を不適切症例として除外し最終的に 193 例について解析を行った。患者背景は男性 114 例, 女性 79 例。平均年齢 66.1 歳。病理組織評価の内訳は F0/1/2/3/4=32/41/37/24/59 であった。2D-SWE の肝硬度測定成功率は, 98.9%(193/195)であった。肝線維化 stage 別の SWV の中央値は, F0: 1.35 m/s, F1: 1.45 m/s, F2: 1.63 m/s, F3: 1.88 m/s, F4: 2.1 m/s で, 肝線維化進展に伴い SWV の段階的な上昇を認めた($p<0.0001$)。肝線維化 stage 別の 2D-SWE の color map pattern では肝線維化の進行に伴い均一な青色から次第に不均一な黄色や赤色の混在を認めた。壊死炎症評価別の SWV は A0(6): 1.37 m/s, A1(126): 1.54 m/s, A2(61): 2.04 m/s であり, A2 群が他群に比して有意に高値であった。脂肪化の程度による SWV の有意な群間差は認めなかった。SWV と患者背景・血液検査値の相関を検討すると, SWV は血小板値, アルブミン, 総ビリルビン, AST, ALT, プロトロンビン時間, ヒアルロン酸, IV型コラーゲン 7S や M2BPGi と有意な相関を認めた。2D-SWE の ROC 曲線下面積(AUROC)は, $F\geq 1: 0.848$, $F\geq 2: 0.879$, $F\geq 3: 0.945$, $F\geq 4: 0.952$ で, いずれも他の血清バイオマーカーやスコアより優れた肝線維化診断能を示した。

IV. 結 語

2D-SWE を用いた肝硬度測定は, 既存の血清線維化マーカーより優れた肝線維化診断能を示し, C 型慢性肝疾患における有用な非侵襲的肝線維化診断手法である。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 佐々木 章 (外科学講座)

副査 教授 菊池 昭彦 (産婦人科学講座)

副査 特任准教授 石田 和之 (病理診断学講座)

C型慢性肝炎の診療においては、肝線維化の進展に伴い、発癌、門脈圧亢進症、肝不全の危険性が上昇するため、予後予測や治療方針の決定に肝線維化診断が重要である。これまで肝生検が診断のゴールドスタンダードとされてきたが、侵襲性やサンプリングエラーなどの問題が存在し、近年では、肝硬度を測定して肝線維化を推測する超音波エラストグラフィによる診断が注目されている。本研究では、新たな超音波エラストグラフィである2D-shear wave elastography (2D-SWE)を用いて肝硬度を測定し、従来の肝線維化マーカーやスコア式と比較することで肝線維化診断能を評価した。その結果、2D-SWEを用いた肝硬度測定は既存の血清線維化マーカーやスコア式より優れた肝線維化診断能を有し、簡便かつ非侵襲的診断法であることを見出した。

本論文は、今後、C型慢性肝疾患の診断をさらに発展させる可能性を持つ学術的価値の高い研究であり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

C型慢性肝炎における非侵襲的な肝線維化診断の臨床的意義、超音波エラストグラフィに関する知識、臨床研究の手法、データ解析とその解釈についての試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作などの研究不正はないことを確認した。

参考論文

- 1) Visualizing the hepatic vascular architecture using superb microvascular imaging in patients with hepatitis C virus: A novel technique
(C型慢性肝疾患における Superb microvascular imaging を用いた肝内微小血管構築の可視化) (黒田英克、他8名と共著).
World Journal of Gastroenterology, 22 巻, 26 号(2016):p6057-6064.
- 2) Hepatic hemodynamics and elevation of liver stiffness as possible predictive markers of late-onset hepatic failure
(遅発性肝不全の予後予測としての肝血行動態と肝硬度上昇の変化に関する検討)
(柿坂 啓介、他8名と共著).
Internal Medicine, 55 巻, 9 号(2016):p1091-1095.