

【19】

氏 名	須 田 孝 普
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第770号
学位授与の日付	平成29年10月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Shear wave elastography in hepatitis C patients before and after antiviral therapy (C型肝炎におけるshear wave elastographyの意義（未治療群とウイルス排除群での比較）)
論文審査委員	(主査) 教授 平 石 秀 幸 (副査) 教授 福 島 康 次 教授 齋 藤 登

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Shear Wave Elastography (SWE) は通常のBモード用超音波プローブを用いてリアルタイムに画像を観察しつつ、肝組織中に発生させたShear Wave (SW) の伝播速度を測定することによって肝硬度を計測する新しい技術である。SWの伝播速度 (V_s : m/s) はC型肝炎の進展度と相関しており、慢性肝炎、肝硬変の予測に有用であると報告されている。一方で、Transient Elastographyを用いた検討では、肝硬度は肝の線維化のみではなく、炎症の影響も受ける。したがって、未治療で肝炎の活動性を有する患者と抗ウイルス療法によって肝炎が鎮静化している患者では肝硬度の意味が異なることが予想される。

【目 的】

未治療のC型肝炎患者と、ウイルス排除後の患者でSWEを施行し、それぞれの病態におけるSW伝播速度の意義を検討した。

【対象と方法】

C型肝炎患者136人（抗ウイルス療法未施行のNaive group 85人、Interferon-based therapyまたはDirect-acting antiviral agents therapy (Daclatasvir/Asunaprevir) による抗ウイルス療法を受け、治療後24週以上のsustained virological response (SVR) が得られたSVR group 51人) を対象とした。非代償性肝硬変患者、肝細胞癌合併患者や自己免疫性疾患および膠原病、慢性心疾患を合併する患者は対象から除外した。Control groupとして58人の肝疾患を有さない患者（慢性胃炎、胆石症等）の

SWEを測定した。

SWEの測定にはGE Healthcare社LODIQ-E9を用い、空腹時にBモード観察下に右肋間から10回計測して中央値を検討に用いた。SWE測定時の年齢、血液生化学検査（ALT、ビリルビン、アルブミン、白血球、ヘモグロビン、血小板、プロトロンビン活性）、AFPと4種の肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、プロコラーゲンⅢペプチド（P-Ⅲ-P）、M2BPGi）、FIB-4 indexを測定した。Naïve group とSVR group において、それぞれ上述の臨床パラメーターとVsの相関を比較検討した。本研究は獨協医科大学越谷病院倫理委員会の承諾後に患者から文書による同意を得て行った。

【結 果】

肝疾患を有さないControl groupのVsの平均値は 1.23 ± 0.14 (m/s) であった。SVR groupでは 1.56 ± 0.32 (m/s)、Naïve groupでは 1.69 ± 0.31 (m/s) であった。Control groupとSVR groupの間 ($p=0.0000$)、およびSVR groupとNaïve groupの間 ($p=0.0141$) には統計学的な有意差を認めた。

Naïve groupのALTはSVR groupに比べて統計学的に有意に高値であり ($p=0.0000$)、アルブミンは低値であった ($p=0.0104$)。ビリルビン、白血球、血小板、プロトロンビン活性には両群間に有意差を認めなかった。AFPはNaïve groupではSVR groupに比べて有意に高値であった ($p=0.0077$)。4種の線維化マーカーはいずれもSVR groupに比してNaïve groupで高値を呈した。P-Ⅲ-P ($p=0.00215$) とM2BPGi ($p=0.0054$) はNaïve group で有意差をもって高値であったが、Type IV collagenとヒアルロン酸は有意差を認めなかった。FIB-4 indexはSVR groupに比してNaïve groupが高い傾向を認めたが、統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.3744$)。

Naïve groupにおいて、VsはALT ($r=0.5372$)、AFP ($r=0.4389$)、Type IV collagen ($r=0.5883$)、P-Ⅲ-P ($r=0.4140$)、ヒアルロン酸 ($r=0.4551$)、M2BPGi ($r=0.6092$) と正の相関を呈した。一方でVsは、アルブミン ($r=-0.4289$)、血小板 ($r=-0.5372$)、プロトロンビン活性 ($r=-0.5235$) と負の相関を認めた。相関係数 (r) が0.5以上のALT、血小板、プロトロンビン活性、Type IV collagen、M2BPGiの5因子で重回帰分析を施行した結果、Naïve groupにおいてVsはALTと最も強い相関を示した ($p=0.0000$)。

SVR groupではVsは、AFP ($r=0.6977$)、Type IV collagen ($r=0.5228$)、P-Ⅲ-P ($r=0.5812$)、ヒアルロン酸 ($r=0.5189$)、M2BPGi ($r=0.6251$) と正の相関を認めた。同様にVsは、アルブミン ($r=-0.4283$)、血小板 ($r=-0.4842$)、プロトロンビン活性 ($r=-0.4771$) と負の相関を認めた。相関係数 (r) が0.5以上のAFP、Type IV collagen、P-Ⅲ-P、ヒアルロン酸、M2BPGiの5因子で重回帰分析を施行した結果、SVR groupにおいてVsはAFP ($p=0.0000$) とM2BPGi ($p=0.0336$) の2つの因子と強い相関を呈した。

【考 察】

Vsは組織の弾性（線維化）のみで決まるのではなく、粘性（炎症）にも影響される。すなわち活動性の肝炎では間質への浸出液の増加や細胞浸潤による組織の粘性増加によって伝搬速度が速くなると予測され、急性肝炎ではその傾向が顕著である。Naïve GroupではVsはALTと最も強い相関を認めた。これは、Naïve groupにはALTが高値を呈する活動性肝炎が多く含まれるためと考えられる。

Naïve groupのVsは、肝線維化マーカーであるヒアルロン酸、type IV collagen、P-III-P、M2BPGiのいずれの線維化マーカーとも良好な正の相関を認めた。すなわち、Naïve groupにおけるVsは肝炎の活動性と線維化の両者を反映しているものと考えられた。

SVR groupはウイルス排除後24週以上経過しているため肝炎は長期にわたり沈静化している。実際にSVR groupにおけるVsとALTの相関はきわめて低かった。したがって、SVR groupのVsはほぼ純粋に肝の線維化を反映したものと推測され、このため線維化マーカーとより良好な相関を呈したものと考えられた。4種の線維化マーカーの中ではM2BPGiが最も強いVsとの正の相関を有していた。M2BPGiはMac-2結合蛋白の糖鎖構造の変化を定量的に測定する新しい肝線維化マーカーであり、C型肝炎患者における発癌の予測にも有用とされている。

C型肝炎患者において、AFPはインターフェロン治療後の肝発癌の指標として有用である。AFPはNaïve group、SVR groupともにVsと正の相関を呈したが、SVR groupの方がより強い相関を呈した。Naïve groupにおけるAFPは肝細胞の炎症・壊死とそれに伴う肝細胞の再生を反映していると推測されるが、SVR groupのAFPは前述のように肝細胞癌のsurrogate markerとしての要素が強いと推測される。SVR Groupにおいて、VsとM2BPGi、およびVsとAFPが強い相関を呈したことはきわめて興味深い結果であり、SVR後のC型肝炎患者においては、SWEによる肝硬度測定が肝発癌の予測因子となる可能性が示唆された。

【結 論】

C型肝炎患者において、SWEによる肝硬度はNaïve groupの方がSVR groupに比べて高値であり、これは肝炎の活動性が寄与するためと推定される。SVR groupにおいては、SWEによる肝硬度測定が肝発癌の予測因子となる可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Shear wave elastography (SWE) は、Bモード用超音波プローブを用いて肝組織中に発生させたShear Wave (SW) の伝播速度を測定することによって、肝硬度を計測する新しい技術である。SWの伝播速度 (Vs : m/s) はC型肝炎における肝線維化進展の予測に有用とされるが、未治療患者と治療後患者のデータを比較した研究はない。申請論文では、未治療のC型肝炎患者 (Naïve group) と、ウイルス排除後の患者 (SVR (sustained virological response) group) にSWEを施行し、それぞれにおけるSW伝播速度の意義を検討している。SWE測定時に、血液生化学検査 (ALT、ビリルビン、アルブミン、白血球、ヘモグロビン、血小板、プロトロンビン活性)、AFPと4種の肝線維化マーカー (ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、プロコラーゲンⅢペプチド (P-III-P)、M2BPGi)、FIB-4 indexを測定しVsとの相関を検討した。さらに多変量解析を用いてVsに寄与する独立因子の特定を行った。その結果、Naïve group はSVR group に比してVsは高値を呈し、Naïve groupではALTが、SVR groupではAFPとM2BPGiがVsに寄与する独立因子であるとしている。これらの結果から申請論文では、Naïve groupではVsは肝炎の活動性を反映し、SVR groupでは肝の線維化を反映するものと

結論付け、さらにSVR groupにおいてはVsが肝細胞癌のsurrogate markerとなる可能性にも言及している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、136例という豊富な症例を用いて、最新の機器であるSWEによる肝硬度の測定結果と標準的な臨床パラメータとの関連を解析している。SWEは保険未収載であることから、本研究は獨協医科大学越谷病院生命倫理委員会の承認後に、患者から文書による同意を得て行われている。対象はNaive groupとSVR groupと適切に設定され、客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

肝硬度測定は、非侵襲的に肝の線維化を予測することが可能とされ、C型肝炎患者の診療に日常的に用いられている。一方で、肝硬度は組織の弾性（線維化）のみで決まるのではなく、粘性（炎症）にも影響されることが知られているが、C型肝炎患者の抗ウイルス治療前後の肝硬度がもつ意義は明らかではない。本研究では、豊富な症例を用いて、SWEによる肝硬度と臨床パラメータとの詳細な解析から、未治療群では肝炎の活動性が肝硬度に寄与することを初めて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定のもと、確立された肝硬度測定法と客観的な統計解析を用いて、肝硬度はNaive groupの方がSVR groupに比べて高値であり、これは肝炎の活動性が寄与するためと結論している。これは論理的に矛盾するものではなく、また肝臓病学、ウイルス学、病理学、超音波医学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

肝硬度測定は肝線維化の指標として一般臨床に広く用いられている検査である。申請論文では、肝硬度に線維化以外の要素が影響することを証明しようと試み、その結果、未治療のC型肝炎患者では肝炎の活動性が肝硬度に寄与することを明らかにしている。また、肝炎が沈静化したウイルス排除後の患者では肝硬度は純粋に線維化を反映すること、肝発癌のsurrogate markerとされるAFPと強い相関を示すことも示している。これらの結果は、本邦に300万人いるとされるC型肝炎患者の正確な診断と治療および予後予測において大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、肝臓病学や超音波医学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は博士（医学）に相応しいと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究であり、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

(主論文公表誌)

World Journal of Hepatology

9 : 64-68, 2017