

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07637

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪性肝炎のFocal cirrhosisと肝細胞癌の関連解明

研究課題名(英文)Elucidation of the relationship between focal cirrhosis and hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis

研究代表者

米田 正人(YONEDA, Masato)

横浜市立大学・附属病院・准教授

研究者番号：10423831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肝疾患の診療において肝細胞癌の適切なサーベイランスを行うために肝線維化程度を正しく評価することが必要不可欠である。本研究では現在NITsとして使用されている超音波エラストグラフィ、MRエラストグラフィの診断能の比較、観察者間による診断能の違い、またMREを用いて肝臓の線維化分布の不均一性(部分的肝硬変Focal cirrhosis)を検討した。肝線維肝の診断能はMREが他の超音波エラストグラフィより高値であり、また肝硬度の不均一性は同一肝内で30%に及んでいた。肝硬度の不均一性は、病理生検との不一致性に関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は最多の肝疾患であり、新規肝細胞癌発症患者の原因肝疾患としても増加傾向となっている。米国消化器病学会は2020年にNAFLD患者におけるHCCサーベイランスを行うが、高度線維化のないNAFLDではルーチンの肝細胞癌のスクリーニングは費用対効果から行うべきではないとの提言であった。しかしNAFLDの場合、肝臓内に不均一に線維化が進行して、一部が硬変肝になることがあり(Focal cirrhosis)、本研究の概念により今後のHCCサーベイランス方針を変更しうる可能性を持つ。

研究成果の概要(英文)：In the management of chronic liver disease, it is essential to correctly assess the degree of hepatic fibrosis for appropriate surveillance of hepatocellular carcinoma. In this study, we compared the diagnostic performance of ultrasound elastography and MR elastography, which are currently used as noninvasive tests (NITs). We also examined the heterogeneity of fibrosis distribution in the liver (focal cirrhosis) by MR elastography. The diagnostic performance of MRE for fibrotic liver was higher than that of other ultrasound elastography, and the hepatic heterogeneity was as high as 30% in the same liver. The heterogeneity of liver hardness was associated with discordance with pathological biopsy.

研究分野：非アルコール性脂肪性肝疾患

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 肝硬変 肝細胞癌

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) や非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) は肥満人口や 2 型糖尿病罹患率の増加に伴い世界中で患者数が急増し、最多の肝疾患として認知されている。末期肝不全肝移植待機リストでも NAFLD/NASH は上位 3 位以内に入り、また新規肝細胞癌発症患者の原因肝疾患でも非 B 非 C 型由来の肝細胞癌は増加傾向となっており、NAFLD/NASH の臨床的な重要性は著しく大きくなっている。本邦でも日本消化器病学会、日本肝臓学会からそれぞれ診療ガイドラインが発刊され、2020 年には両学会合同でガイドラインの改訂版が発行されるなど、NAFLD/NASH 疾患への理解は広まってきた¹⁾。米国消化器病学会は 2020 年に NAFLD 患者における HCC サーベイランスに関する AGA の提言を行っており²⁾、具体的には肝硬変の確定診断がついている患者に対しては通常の肝細胞癌のスクリーニングを継続して行う。また非侵襲マーカーが高線維化の場合は肝細胞癌のスクリーニングを考慮する一方で、高度線維化のない NAFLD ではルーチンの肝細胞癌のスクリーニングは費用対効果から行うべきではないとの提言もある。しかし NAFLD の場合、肝臓内に不均一に線維化が進行して一部が硬変肝になることがあり (Focal cirrhosis)、その際に肝細胞癌のサーベイランスをどのよう行うかが未定である。

2. 研究の目的

現在の経皮的肝生検手法が 1923 年に報告されて以来³⁾、超音波や MRI を用いて肝硬度を評価するエラストグラフィが登場する 2000 年代初頭まで、肝生検による病理診断は肝臓の線維化程度を客観的に評価できる唯一の方法であった。しかし肝生検で得られる組織サンプルは肝臓全体の 1/50,000 に過ぎず、一定の確率で組織の不一致性が認められることや、病理医間または同じ病理医によっても評価が異なる事 (inter-observer and intra-observer variability) が報告されている。非侵襲的診断方法として確立している超音波エラストグラフィ、MR エラストグラフィの互いの診断能を比較検討すること、肝臓の不均一性を定義し肝臓全体評価が可能である MR エラストグラフィにおけるエラストグラムを用いて Focal cirrhosis の存在を証明することを目的とした。

3. 研究の方法

検討 1. 肝生検で組織学的評価が行えている 231 名の患者を対象とし、超音波エラストグラフィの Vibration-controlled transient elastography (VCTE) と 2D-Shear Wave elastography (2D-SWE)、MR elastography の測定を行い、診断能、観察者間および観察者間の再現性を分析した。

検討 2. 肝生検で組織学的評価が行えている 110 名に対して組織所見と MRE のデータを比較検討した。MRE のエラストグラムを参照し、1cm² の region of interest (ROI) を肝臓内の各領域で検討し、肝硬変の最低部位と最高部位を測定し、変動率を [変動率(%)=(最大 LSM)-(最小 LSM)}/{(最大 LSM)×100}] と置き、肝硬度の不均一性の評価を行った。

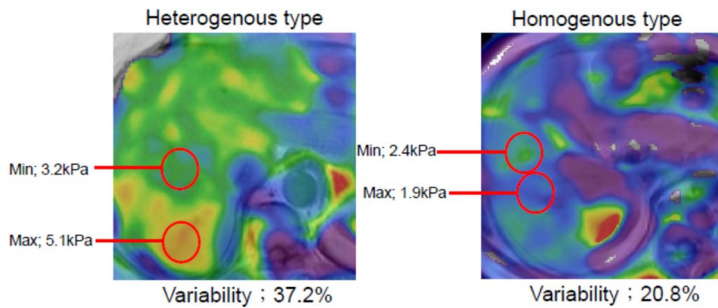
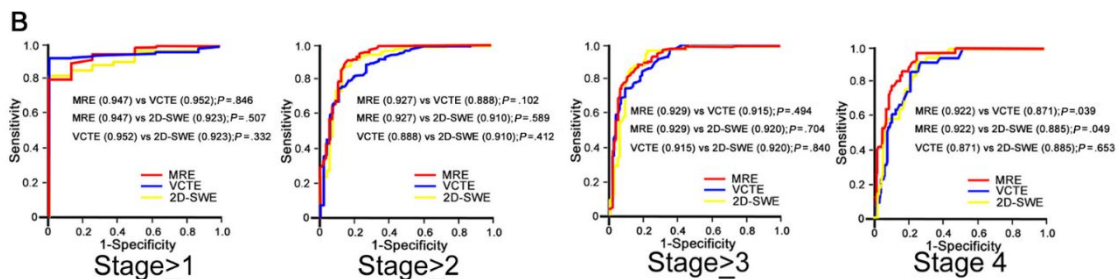


図 1: 肝硬度の不均一性(左:肝硬度にばらつきがある,右図:肝硬度のばらつきが少ない.)

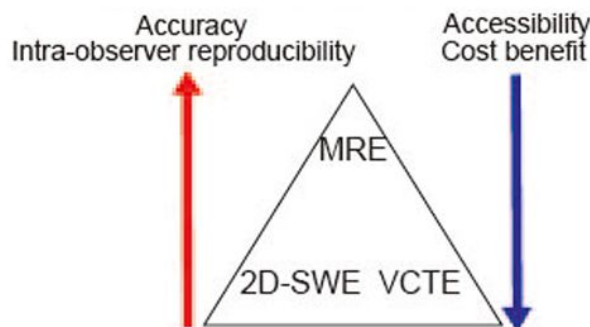
4. 研究成果

検討 1

MRE 測定 227 症例, VCTE 測定 220 症例, 2D-SWE 測定 204 症例, すべてのエラストグラフィが測定できた 201 症例につき解析を行った。肝線維症のステージ 1, 2, 3 の検出では, 曲線下面積は各モダリティ間で差がなかったが, ステージ 4 では MRE が超音波モダリティである VCTE および 2D-SWE よりも診断能が耕地であった。



また性別は, VCTE と肝線維化ステージとの不一致の有意な予測因子であった。2D-SWE と肝線維症ステージとの不一致には, 皮膚-カプセル間距離と肝硬度の IQR/med が有意に関連していた。MRE と肝線維化ステージとの間の不一致に関連する因子は測定検討内では認めず, MRE は VCTE や 2D-SWE より肝線維化の検出における観察者間および観察者間の再現性が高かった。



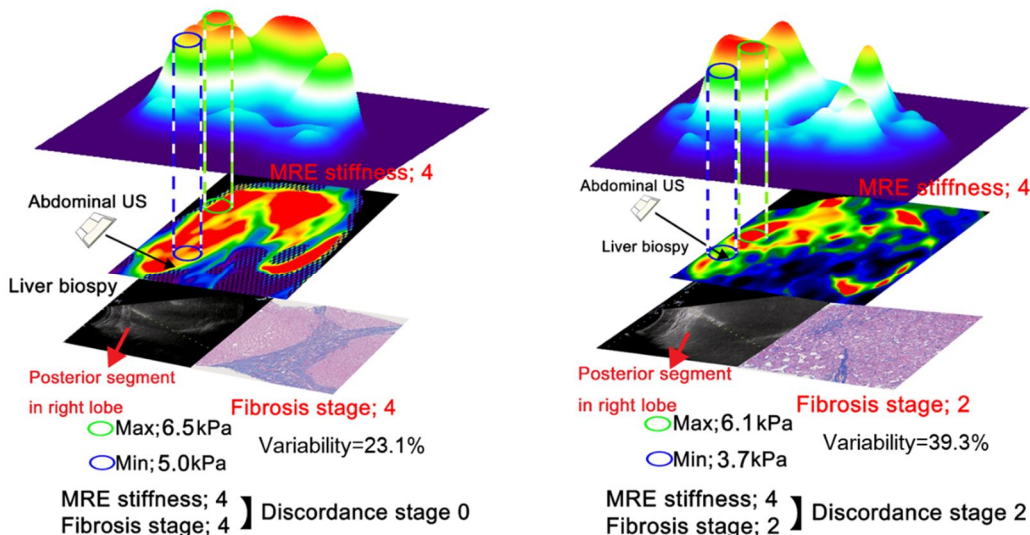
結論としては MRE, VCTE, 2D-SWE はいずれも NAFLD 患者の肝線維化を優れた診断精度で検出したが, 特に MRE はステージ 4 の検出と観察者間の再現性において最も高い診断精度を示した。さらに観察者間の再現性の高い検査として認められた。

本研究結果は Imajo K, Yoneda M, et al. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Dec 17:S1542-3565(20)31673-6. で成果を発表している。

検討 2

MRE での肝硬度の不均一性の分布は平均で 29.85%であった。MRE で検討した肝硬度 (Liver

stiffness measurement: LSM) を肝硬変の場合のカットオフを 4.5kPa としたばあい, 37 人が肝硬変と診断された。その中で 21 人は病理所見では肝線維化ステージ 3 と診断され不一致を認めた。MRE で LSM ステージ 4 と診断され, 病理学的線維化ステージとの差が 2 ステージであった不一致例は 100%, 1 ステージの場合は 88.2% の症例で肝臓の不均一性が平均値 (29.85%) より高値であった。分布は基準値より高かった平均で 29.85% いずれもヘテロジニアスタイプであった。



肝生検で証明された線維化ステージと MRE に基づく LSM が不一致となった症例のほとんどは Heterogeneous タイプであった。そのため, 不一致は肝線維化の不均一性に伴うサンプリングエラーが関与している可能性があり, 本結果から, Heterogeneous タイプでは, 肝生検では肝線維化ステージを正しく診断できない可能性が示唆された。

本研究の研究成果は 2020 年 11 月 13-16 日に W E B 開催された The Liver Meeting Digital Experience. AASLD 202 で Kawamura N, Yoneda M, et al. IMPACT OF LIVER STIFFNESS HETEROGENEITY ON DISCORDANCE BETWEEN PATHOLOGICAL LIVER FIBROSIS STAGE AND MR ELASTOGRAPHY-BASED LIVER STIFFNESS MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH NAFLD の題で発表を行っており論文作成中である。

文献 1. 日本消化器病学会, 日本肝臓学会編集. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (改訂第 2 版). 南江堂. 2020.

文献 2. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology 2020; 158:1822.

文献 3 Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. Gut. 1999;45 Suppl 4(Suppl 4):IV1-IV11.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oeda Satoshi, Takahashi Hirokazu, Imajo Kento, Seko Yuya, Kobayashi Takashi, Ogawa Yuji, Moriguchi Michihisa, Yoneda Masato, Anzai Keizo, Irie Hiroyuki, Sueoka Eisaburo, Aishima Shinichi, Kage Masayoshi, Itoh Yoshito, Eguchi Yuichiro, Nakajima Atsushi	4. 巻 50
2. 論文標題 Diagnostic accuracy of FibroScan AST score to identify non alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis in Japanese patients with non alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 831-839
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Niikura Toshihiro, Imajo Kento, Ozaki Anna, Kobayashi Takashi, Iwaki Michihiro, Honda Yasushi, Kessoku Takaomi, Ogawa Yuji, Yoneda Masato, Kirikoshi Hiroyuki, Saito Satoru, Nakajima Atsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Coronary Artery Disease is More Severe in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis than Fatty Liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 129 ~ 129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics10030129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Inadomi Chika, Takahashi Hirokazu, Ogawa Yuji, Oeda Satoshi, Imajo Kento, Kubotsu Yoshihito, Tanaka Kenichi, Kessoku Takaomi, Okada Michiaki, Isoda Hiroshi, Akiyama Takumi, Fukushima Hideaki, Yoneda Masato, Anzai Keizo, Aishima Shinichi, Nakajima Atsushi, Eguchi Yuichiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Accuracy of the enhanced liver fibrosis (ELF) test and combination of ELF and noninvasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 682-692
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Oeda Satoshi, Takahashi Hirokazu, Imajo Kento, Seko Yuya, Ogawa Yuji, Moriguchi Michihisa, Yoneda Masato, Anzai Keizo, Aishima Shinichi, Kage Masayoshi, Itoh Yoshito, Nakajima Atsushi, Eguchi Yuichiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan? M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 428 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01635-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Honda Yasushi, Imajo Kento, Kobayashi Takashi, Kessoku Takaomi, Ogawa Yuji, Tomeno Wataru, Yoneda Masato, Kobayashi Noritoshi, Saito Satoru, Nakajima Atsushi	4. 巻 49
2. 論文標題 Autotaxin is a valuable biomarker for the prediction of liver fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1136 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13382	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoneda Masato, Ogawa Yuji, Imajo Kento, Nakajima Atsushi	4. 巻 8
2. 論文標題 Nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis as a multi-systemic disease: proceed with caution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HepatoBiliary Surgery and Nutrition	6. 最初と最後の頁 170 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2018.12.08	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中島淳、今城健人、小川祐二、米田正人	4. 巻 109
2. 論文標題 ハイリスクNAFLD症例の囲い込み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 47 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 米田正人	4. 巻 1 2 3
2. 論文標題 NAFLD/NASH 診断のポイント : 各種検査、肝生検の位置づけ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 1 1 2 5 - 1 1 2 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda M	4. 巻 7
2. 論文標題 Will the magnetic resonance imaging proton density fat fraction replace liver biopsy as the gold standard for detecting steatosis?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatobiliary Surg Nutr.	6. 最初と最後の頁 292-293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2018.04.02.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imajo Kento, Honda Yasushi, Kobayashi Takashi, Nagai Koki, Ozaki Anna, Iwaki Michihiro, Kessoku Takaomi, Ogawa Yuji, Takahashi Hirokazu, Saigusa Yusuke, Yoneda Masato, Kirikoshi Hiroyuki, Utsunomiya Daisuke, Aishima Shinichi, Saito Satoru, Nakajima Atsushi	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2020.12.016	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masato Yoneda
2. 発表標題 Non-invasive diagnosis of Liver Fibrosis by MR elastography
3. 学会等名 JSH International Liver conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田正人
2. 発表標題 NAFLD/NASH 画像診断の最新知見
3. 学会等名 第51回 日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田正人
2. 発表標題 消化器疾患・呼吸器疾患
3. 学会等名 日本病態栄養学会 2018年度教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 N Kawamura, K Imajo, M Yoneda, et al.
2. 発表標題 IMPACT OF LIVER STIFFNESS HETEROGENEITY ON DISCORDANCE BETWEEN PATHOLOGICAL LIVER FIBROSIS STAGE AND MR ELASTOGRAPHY-BASED LIVER STIFFNESS MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH NAFLD.
3. 学会等名 The Liver Meeting Digital Experience. AASLD 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------