

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19290

研究課題名(和文) 肝硬度測定を用いたC型肝炎治療後の発癌リスク診断法の開発

研究課題名(英文) Improvement of liver stiffness measured using magnetic resonance elastography after DAAs-based therapy in patients with chronic hepatitis C

研究代表者

留野 渉 (Tomeno, Wataru)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：00644957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：インターフェロンを用いない経口薬で治療を行ったC型慢性肝炎52例について治療前後にMR elastographyで肝硬度を測定した。肝硬度の中央値は治療前3.69kPa、治療終了時3.01kPa、終了6か月後2.59kPaと経時的に改善した($p<0.0001$)。治療前と比べ終了6か月後に48症例(92.3%)で肝硬度は改善、しかし少数ながらウイルス排除(sustained viral response:SVR)を達成しても肝硬度の増悪を認める症例が存在することを見出した。ウイルス排除後に肝硬度改善が乏しい症例の特徴を解析する事で、SVR後発癌の高危険群の囲い込みに応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We assessed liver stiffness (LS) using magnetic resonance elastography before and after direct acting antivirals (DAAs)-based therapy in 52 patients with chronic hepatitis C. The median LS measurement (LSM) significantly decreased at end of treatment (3.01 kPa) and 6 months after end of treatment (2.59 kPa) compared with baseline (3.69 kPa)($p<0.001$). However, we discovered some cases that the LSM turned worse. In the future, a large-scale and long-term analysis of patients with smaller improvements in LSM could enable patients with a high risk of carcinogenesis after HCV elimination to be identified.

研究分野：ウイルス型肝炎

キーワード：C型慢性肝炎 肝硬度 MRエラストグラフィ SVR後発癌

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)は、わが国における慢性肝炎・肝硬変・肝癌の最大の原因である。わが国では、毎年3万5千人もの人が肝癌で亡くなり、その約70%はC型肝炎が原因である。C型肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩は目覚ましく、インターフェロン(IFN)無効例や高齢者、肝硬変などの難治例に対しても直接作用型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals:DAA)の登場により持続的なウイルス消失(Sustained viral response:SVR)率が90%に迫る高い治療効果が期待されている。HCV排除後、肝発癌率は一般的に著明に低下するが、SVRが得られたにも関わらず肝癌の発症を認める症例が近年報告されている。治療法の進歩により従来の治療で難治例であった肝硬変を初めとした線維化進行例も続々とSVRとなりウイルスが駆除されていく状況が予想され、今後SVR後の発癌症例は急速に増加していく可能性がある。このような状況下で、SVR後の肝発癌高危険群をいかに囲い込むのか、またSVR後にどのように肝癌のサーベイランスを行っていくのかはC型肝炎診療における喫緊の課題である。

2. 研究の目的

肝発癌には肝線維化が重要な因子であり、肝線維化の進行に伴い1年あたりの発癌率は増加する。Transient elastography(ファイブロスキャン)やMRエラストグラフィ(MRE)で測定した肝硬度は病理組織の肝線維化と相関することが数多く報告され、我々はファイブロスキャンの有用性を世界に先駆けて報告し、研究代表者らも慢性肝疾患の肝線維化診断における超音波エラストグラフィの有用性について研究報告を行っている。ファイブロスキャンを用いた肝硬度測定でペグインターフェロン・リバビリン併用療法によりSVRが得られた症例では治療開始前、治療終了時、1年後、2年後と経時的に肝硬度が有意に低下していくことが報告されているが、SVR後に発癌する症例の肝硬度の特徴は明らかではない。またIFNフリーの経口薬(DAA)治療によるHCV排除前後の肝硬度の経時的变化を報告した研究は未だない。本研究ではIFNフリーの経口薬治療、及びIFNベースの治療前後における肝硬度の経時的变化を詳細に解析することで、SVR後発癌の高危険群の囲い込みを行い、今まで国内外で明らかにされていない肝硬度測定を用いたHCV排除後の発癌リスク診断法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

DAAsを使用し抗ウイルス療法を行ったC型慢性肝炎52例を対象とした.MRIは3テスラの装置を用いてMRエラストグラフィによる肝硬度測定を行った.MRエラストグラフィは各

症例で治療開始前、治療終了時、および終了6か月後の3回施行し、その経時的变化を解析した。

4. 研究成果

(1) 患者背景(表1)

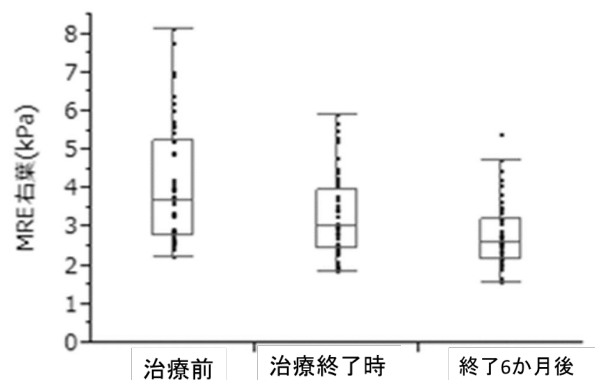
52症例のうち男性24例、女性28例で、年齢の中央値は68.5歳であった。治療薬(DAAs)の内訳は、アスナプレビル/ダクラタスビル(ASV/DCV)が27例、ソホスブビル/レディパスビル(SOF/LDV)が15例、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル(OBV/PTV/r)が3例、ソホスブビル/リバビリン(SOF/RBV)が7例であった。治療効果は良好で1例を除く51例(98.1%)でウイルス排除(SVR)を達成した。

N	52
年齢(歳)	68.5 ± 10.1 (30-82)
性別(男/女)(n)	24/28
体重(kg)	55.5 ± 12.1 (42-107.8)
BMI(kg/m ²)	21.5 ± 3.6 (16.8-35.6)
HCV遺伝子型1b/2a/2b(n)	45/2/5
治療内容(n)	
ASV/DCV	27
SOF/LDV	15
OBV/PTV/r	3
SOF/RBV	7
治療効果 n (%)	
SVR24	51 (98.1%)
再燃	1 (1.9%)
AST (IU/l)	41.5 ± 34.8 (19-250)
ALT (IU/l)	36.5 ± 27.0 (12-145)
血小板 (× 10 ⁴ /μl)	15.5 ± 6.1 (4.8-30.5)
AFP (ng/ml)	4 ± 11.3 (1-60)

(表1) 肝硬度測定を行った52例の患者背景

(2) DAAs治療前後の肝硬度の変化

DAAsによる抗ウイルス治療前、治療終了時、治療終了6か月後にMREを用いて測定した肝硬度の中央値はそれぞれ3.69kPa、3.01kPa、2.59kPaであり、経時的に有意な改善(低下)を認めた(p<0.0001)。(図1、表2)



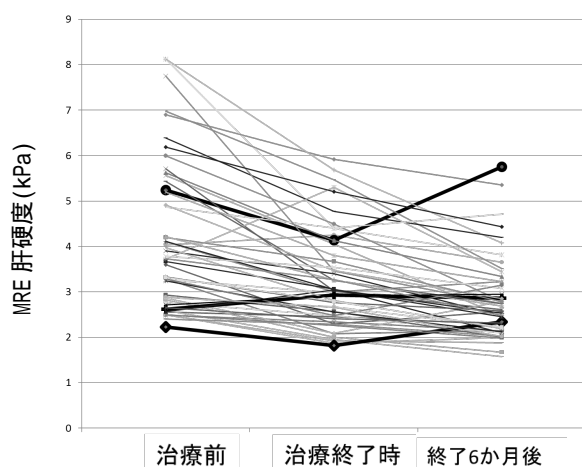
(図1) 治療前後の肝硬度の変化

	治療前	治療終了時	終了6か月後	p
肝硬度 (kPa)	3.69 ± 1.60	3.01 ± 1.05	2.59 ± 0.86	<0.0001

(表 2) 肝硬度の変化(中央値 ± 標準偏差で表示)

(3) 症例毎の肝硬度変化

治療前後の肝硬度変化を症例毎に検討した。52例中48例(92.3%)で、治療終了6か月後の肝硬度は治療前に比べ低下(改善)を認めた。しかし4例では治療終了6か月後の肝硬度は治療前に比べ上昇(悪化)を認め、またこれら4例はすべてC型肝炎ウイルス排除(SVR)を達成したことより、DAA治療後に肝硬度が悪化する症例が少数ながら存在することが判明した。(図2)



(図 2) 症例毎の肝硬度変化 (終了6か月後に治療前よりも肝硬度が悪化した症例は太線で表示)

(4) 治療後に肝硬度が悪化する症例についての検討

治療前に比較して、治療終了6か月後に肝硬度悪化を認めた4例について、治療前の各パラメーターを(表3)に示した。トランスアミナーゼや、血小板、腫瘍マーカー(AFP)などの各因子に4例で共通する傾向は認められなかった。症例1はインターフェロンでの複数の前治療でウイルス排除が得られず、今回DAAsでの治療前にすでに肝硬変に至っていた症例、症例4はHIV感染症の合併および高度肥満、著明な脂肪肝を伴う症例であった。一定の傾向は得られなかったものの、高齢、高度線維化・肝硬変症例、HIVの合併例など従来難治とされた条件が複数重なると、肝硬度の改善効果にも影響を及ぼす可能性が示唆された。

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢 (歳)/性別	79/男	58/男	65/女	30/男
体重 (kg)	43	56	44	107.8
BMI (kg/m ²)	17.9	17.8	19.5	107.8
AST (IU/l)	49	26	29	32
ALT (IU/l)	44	29	15	68
血小板 (x10 ⁴ /μl)	10.3	25.6	30.5	18.6
AFP (ng/ml)	8	4	5	4
HCV 遺伝子型	1b	1b	2a	2a
治療薬	ASV/DCV	OBV/PT V/r	SOF/RBV	SOF/RBV
MRE 肝硬度 (kPa)	5.24	2.23	2.62	2.71
その他	代償性肝硬変			HIV合併、脂肪肝あり

(表 3) 肝硬度悪化を認めた4例:治療前の各パラメーター

(5) 研究成果の総括

C型慢性肝炎に対してIFNフリーの経口薬(DAAs)投与によるHCV排除前後の肝硬度変化についての報告は国内外に未だなく、今回の研究により、DAAs投与でHCV排除が得られるとMRエラストグラフィで測定した肝硬度は経時的に有意な改善を示すことが判明した。2年間の研究機関で発癌例の肝硬度変化の特徴について検討することは困難であったが、中には少数ながら、HCV排除後に肝硬度の悪化を認める症例があることを見出した。これらの症例はSVR後発癌の高危険群である可能性があり、今後も更なる検討が必要である。90%以上の症例で治療後に肝硬度は改善を示すことから、肝硬度改善が乏しい症例の解析には更に多数の症例が必要であり、場合によっては今回の成果を足掛かりに今後、MRエラストグラフィを有する他施設との共同研究も視野に入れて研究を進めていく予定である。

<引用文献>

Tomeno W, Saito S, et al. Evaluation of the liver fibrosis index calculated by using real-time tissue elastography for the non-invasive assessment of

liver fibrosis in chronic liver diseases. Hepatology research 43: 1190-1198, 2013.

Yoneda M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology 256: 640-647, 2010.

Arima Y, et al. Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. Hepatology research 40: 383-392, 2010.

(4)研究協力者
斉藤 聡 (SAITO, Satoru)

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

留野涉、中島淳、斉藤聡、C型慢性肝炎治療前後の肝硬度改善に寄与する因子についての検討、日本消化器関連学会週間(JDDW)2016、2016年11月3日、神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)

留野涉、中島淳、斉藤聡、MRIを用いたC型慢性肝炎治療前後の肝内鉄沈着及び肝硬度変化についての検討、第41回日本肝臓学会東部会、2016年12月9日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等：特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

留野 涉 (TOMENO, Wataru)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号：00644957

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし