

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860541

研究課題名(和文)肝および肝腫瘍の非侵襲的硬度測定と臨床的有用性

研究課題名(英文)Clinical usefulness for evaluation of liver tumor stiffness using real-time tissue elastography

研究代表者

小泉 洋平(Koizumi, Yohei)

愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院教員)

研究者番号：60596815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：肝硬度を測定し、肝切除を行った肝細胞癌24結節を対象とした。中分化型肝細胞癌診断のためのカットオフ値は5.4 (AUC = 0.905、感度78.9%、特異度 100%)であり、中分化型肝細胞癌のElastic ratioの中央値は6.925であった。中分化型肝細胞癌は高分化型肝細胞癌よりも有意にElastic ratio値が高かった(P=0.006)。線維性隔壁の有無、門脈浸潤の有無がElastic ratio 5.4以上に有意に寄与する因子であった。Elastic ratioが5.4未満の群の無再発生存期間・全生存期間が有意に延長した。RTEにより肝腫瘍硬度の評価が可能であった

研究成果の概要(英文)：The stiffness of 24 liver tumors was prospectively estimated by real time tissue elastography (RTE). The stiffness of each tumor was evaluated by the elastic ratio, which is the value of venous small vessels divided by that of the hepatic parenchyma. The cutoff value for moderately differentiated hepatocellular carcinoma diagnoses 5.4 (AUC = 0.905, sensitivity 78.9%, specificity 100%). The median of Elastic ratio of the moderately differentiated hepatocellular carcinoma was 6.925. The moderately differentiated hepatocellular carcinoma more significantly than the well differentiated hepatocellular carcinoma had high Elastic ratio value (P = 0.006). Fibrous septum and portal vein invasion contributed to than Elastic ratio 5.4.

The progression-free survival and overall survival were significantly correlated with the elastic ratio of the tumors. The elastic ratio of the tumors estimated by RTE would provide useful information for estimating the prognosis of patients with HCC.

研究分野：肝臓

キーワード：Elastography 肝腫瘍硬度

1. 研究開始当初の背景

古くから悪性腫瘍の診断には触診が重要な位置を占めて来た。甲状腺腫瘍などでは表面性状、可動性、硬さなどから良悪性の推測が可能である。乳癌においては結合織を伴って浸潤する特徴が周知されており、悪性度と硬さが相関すると報告されている。肝腫瘍においても肝内胆管癌や転移性肝癌のように悪性度の高い腫瘍が線維化を伴い発育することが知られており、他の癌腫同様硬さを知ることが極めて興味深い。多くの肝腫瘍は体表面から触診できる位置には存在しない。従って肝腫瘍硬度を診断するためには触診に代わる硬度診断法が必要となる。

近年超音波や MRI を用いた硬度診断の報告が多く見られる。著者らは real time tissue elastography (RTE) により肝硬度診断を行って来た。ROI を肝実質および肝内の小血管に置き、血管の歪み値/肝実質の歪み値で得られる値を Elastic ratio と定義し、Elastic ratio が C 型慢性肝炎患者や非アルコール性脂肪肝炎(NASH)患者の肝線維化診断に有用であることを報告した。また、静脈瘤発現予測には、肝臓だけでなく脾臓硬度測定が有用であることを報告し、HVPG を推測する予測式 SEP score を開発している。

2. 研究の目的

本研究では肝腫瘍硬度にフォーカスし、我々が独自に考案した Elastic ratio を用いてを評価し、肝細胞癌悪性度診断への有用性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

当科に入院し、Elastic ratio を測定して、肝切除を行った肝細胞癌 24 結節を対象とした。全症例の臨床背景を表 1 に示す。平均年齢は 67.7 歳、男性 18 例、女性 6 例。Etiology は HCV 感染が 15 例、HBV 感染が 6 例、アルコールが 3 例であった。Elastic ratio は過

去の報告と同様に、肝腫瘍周辺の小血管の歪み値 / 肝腫瘍部の歪み値で計測した。

(表1) 全症例の臨床背景

性別 (男性 : 女性)	18 : 6
年齢	67.7 ± 6.4
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 4.07
腫瘍径 (mm)	21.4 ± 21.4
Etiology	
HCV	15
HBV	6
Alcohol	3
組織型	
Well	5
Moderate	19
AFP (ng/ml)	1583 ± 682
AFP-L3 (%)	8.86 ± 13.7
PIVKA-II (mAU/ml)	7944 ± 8765

(検討項目:1) Elastic ratio を算出した。中分化型肝癌を診断するための Elastic ratio のカットオフ値を ROC 解析にて算出した。カットオフ値に寄与する因子(組織学的分化度、肝癌組織の N/C 比、脂肪化、細胞密度、線維性隔壁、線維増生、脈管浸潤、腫瘍内への流入血流、腫瘍径、腫瘍マーカー)を解析した。

(検討項目:2) 腫瘍硬度を前述のカットオフ値により 2 群に分け無再発生存期間、全生存期間について検討した。

(検討項目:3) 腫瘍硬度を測定した症例のうち、NX-PVKA を測定した 12 症例を対象に、Elastic ratio の測定値に影響する因子、NX-PVKA 値に影響する因子について検討した。また、NX-PVKA を用いた予後予測式である ROM score と腫瘍硬度の相関について検討した。

4. 研究成果

(検討項目:1)

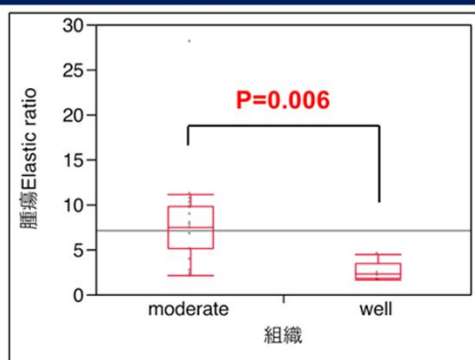
中分化型肝細胞癌診断のためのカットオフ値は 5.4 (AUC = 0.905、感度 78.9%、特異度 100%)であり、中分化型肝細胞癌の Elastic ratio の中央値は 6.925 であった。中分化型肝細胞癌は高分化型肝細胞癌よりも有意に

Elastic ratio 値が高かった(P=0.006, 図 1)。Elastic ratio の測定に影響を及ぼす因子を表 2 に示す。線維性隔壁の有無、門脈浸潤の有無が Elastic ratio ≥ 5.4 に有意に寄与する因子であった。

(表2) Elastic ratio ≥ 5.4 に寄与する組織因子

	Odds ratio (95%CI)	P value
組織型(高分化型 vs. 中分化型)	3.95 (1.69 - 10.12)	0.001
脂肪化 (30%以上)	0.60 (0.10 - 3.41)	0.559
N/C比上昇	1.5 (0.29 - 8.23)	0.627
細胞密度 (2倍以上)	0.60 (0.10 - 3.41)	0.559
線維性隔壁	23.9 (3.40 - 285.03)	<0.001
門脈浸潤	4.27 (1.81 - 13.42)	<0.001

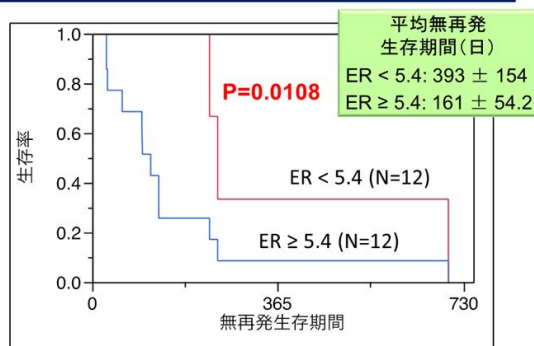
(図1)肝細胞癌組織型別のelastic ratio



(検討項目:2)

Elastic ratio が 5.4 以上の群(n=12)と 5.4 未満の群(n=12)では、Elastic ratio が 5.4 未満の群の無再発生存期間が 393 ± 154 日と、5.4 以上の群(161 ± 54.2 日)と比較して有意に延長した。同様に全生存期間も Elastic ratio が 5.4 未満の群が 1493 ± 90.4 日と、5.4 以上の群(1126 ± 156.4 日)と比較して有意に延長した(図 3)。

(図2) 腫瘍硬度別の無再発生存率

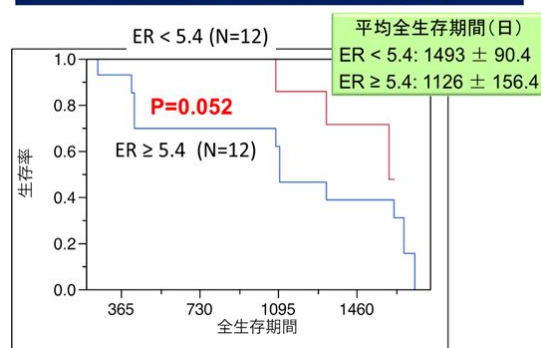


(検討項目:3)

NX-PIVKA と Elastic ratio を測定した 12 例の臨床背景を表 3 に示す。NX-PVKA (P=0.349) と NX-PVKA-R (P=0.316)は、ともに Elastic

ratio の測定に影響しない因子であった。

(図3) 腫瘍硬度別の全生存率(OS)



(表3) NX-PVKA測定症例の臨床背景

性別 (男性:女性)	8:4
年齢	63.9 \pm 6.4
腫瘍数	3.16 \pm 3.37
腫瘍径 (mm)	31.4 \pm 22.3
Etiology	
HCV	6
HBV	4
Alcohol	2
組織型	
Well	3
Moderate	9
AFP (ng/ml)	2543 \pm 8379
AFP-L3 (%)	9.90 \pm 19.6
PIVKA-II (mAU/ml)	10944 \pm 16888
NX-PVKA (mAU/ml)	2830 \pm 4829
NX-PVKA-R	7.7 \pm 2.22

NX-PVKA 値に影響を及ぼす因子を表 4 に示す。細胞密度と門脈浸潤の有無が有意な因子であり、Elastic ratio に影響する因子とは異なる細胞密度が影響していた。従って NX-PVKA と Elastic ratio は相補的に予後を予測できる可能性が考えられ 2 つを組み合わせることで予後を検討することとした。NX-PVKA 400 以上かつ Elastic ratio 6.925 以上の群とそれ以外の群を比較したところ、NX-PVKA 400 以上かつ Elastic ratio 6.925 以上の群の方が有意に ROM score が高かった (P=0.0042)。

(表4) NX-PVKAに影響する因子

	Odds ratio (95%CI)	P value
組織型(高分化型 vs. 中分化型)	1.60 (0.109 - 42.3)	0.733
N/C比上昇	0.66 (0.02 - 20.3)	0.795
細胞密度 (2倍以上)	3.47 (1.13 - 16.51)	0.016
線維性隔壁	2.00 (0.196 - 24.33)	0.557
門脈浸潤	6.64 (2.70 - 16.88)	<0.001

今回の検討で、肝細胞癌の Elastic ratio は、肝細胞癌組織型、肝腫瘍内の線維化を反映し

ており、肝腫瘍硬度値が高い症例では、無再発生存期間が短縮することが明らかとなった。肝細胞癌の組織型は、造影 CT 検査や造影超音波検査での腫瘍血流動態評価である程度の予測が可能であるが、腫瘍硬度値を測定することで、より正確に肝細胞癌の組織型を予測できる可能性がある。さらに腫瘍硬度値が高値の場合には、腫瘍の悪性度が高いと予想することで、肝切除など外科的治療を優先する、あるいはより広い治療マージンを設定したラジオ波焼灼術を行うなどの治療計画を立てるなど、治療方針の指標となりうる。

一方、近年新たな肝細胞癌の腫瘍マーカーとして NX-PVKA はビタミン K 欠乏性 PIVKA-II を反映し、NX-PIVKA-R (従来の PIVKA-II / NX-PVKA) は肝細胞型 PIVKA-II を反映することが報告されている⁷⁾。今回の検討により、NX-PVKA 値が Elastic ratio とは異なる組織因子が関与していることが示された。そのため、予後を予測する上で両者は相補的に影響すると考えられ、NX-PVKA と Elastic ratio を組み合わせることで、より正確に予後不良の肝細胞癌を囲い込むことができる可能性がある。今回の検討で、NX-PVKA が 400 以上かつ Elastic ratio が 6.925 以上の症例において有意に ROM score が高く、予後不良であることが示された。今後さらに症例を重ねて検討する必要があるが、これらの結果から、Elastic ratio と NX-PVKA を組み合わせることで、非侵襲的に肝細胞癌の予後不良群をかなり正確に囲い込める可能性があることが明らかになった。

結論として、超音波機器を利用した RTE を用いた Elastic ratio により、肝硬度および肝腫瘍硬度の評価が可能である。肝細胞癌の Elastic ratio は、肝細胞癌組織型、肝腫瘍内の線維化を反映しており、肝腫瘍硬度値が高い症例では、無再発生存期間が短縮した。さらに NX-PVKA と Elastic ratio を組み合わせ

ることにより、予後不良群を囲い込める可能性がある。この成果を現在論文作成中である。

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 1 件)

演題: Real-time Tissue Elastography を用いた 肝腫瘍硬度測定に關与する因子の検討 発表者: 小泉洋平、廣岡昌史、越智裕紀、多田藤政、徳本良雄、阿部雅則、松浦文三、日浅陽一 学会: 第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年 5 月 29 日、ホテルニューオータニ(東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小泉 洋平 (Koizumi, Yohei)

愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院
教員)

研究者番号: 60596815

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし