

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：慢性ウイルス性肝炎の病態把握（重症度・治療介入時期・治療効果判定・予後予測）
のための非侵襲的病態診断アルゴリズムの確立

2. 研究開発代表者： 学校法人近畿大学 医学部 消化器内科 工藤正俊

3. 研究開発の成果

(1) 多施設共同研究として、各施設で肝切除前に血液検査と各種エラストグラフィを施行。過去症例も含め735 症例の肝切除手術症例について解析した。病理組織は肝臓病理医 3 名での blind reading により新犬山分類を用いて診断した。FibroScan や Virtual Tissue Quantification (VTQ) などの Shear wave imaging および Strain imaging である Real-time Tissue Elastography (RTE) のいずれのエラストグラフィにおいても、肝線維化が進行するとともに肝硬度は漸増し、両者の間に強い相関関係を確認した。

(2) 炎症が高度である条件として ALT \geq 60 を設定し、この場合、同一線維化ステージであっても肝硬度はより高値になることを確認し、慢性肝疾患においても肝硬度が炎症の影響を強く受けることが分かった。

(3) 肝切除標本を下記（坂元 亨宇の研究成果）に示すような方法で EVG 染色下に膠原繊維と弾性繊維の割合を算出し、各種エラストグラフィの測定結果と比較したところ、肝硬度や RTE の一部の特徴量（画像解析パラメータ）とに有意な相関性を確認した。

(4) 術前肝生検と摘出肝線維化は有意に相関し、術中肝生検と摘出肝線維化は有意な相関関係を示した。しかし術前の肝線維化過少評価率が 53.2%、術中の過少評価率が 32%と、肝生検結果のみによる背景肝線維化の評価には限界があることが明らかとなった。

(5) 106 例の肝切除症例に対して MR エラストグラフィ（MRE）を行い、肝線維化および肝剛性率 kPa が術中出血量の独立因子であり (P=0.03)、MRE による肝剛性率の測定が肝切除の術前リスク評価に有用であることが示された。

(6) 肝細胞癌に対して肝切除を施行した 216 症例を解析。VTQ により測定した剪断波伝播速度 Vs 値は肝切除後肝不全 (posthepatectomy liver failure; PHLF) 予測に有用な術前因子であった。さらに、Vs 値と Rem を組み合わせることで、より正確な PHLF の定量的リスク評価が可能となり、これを Vs-Rem index として提唱した。

(7) 約 600 症例の手術検体に対して、線維化の定量的解析を行った。各症例の代表的な線維量の計測は、肝生検に適応した手法を参考に、1mm 角にタイリングし、タイルごとの組織占有率の中央値を採用することで、組織のアーティファクトやばらつきの影響を少なくした。計測結果の散布図からは、膠原線維量と弾性線維量には相関関係が見られるものの、同じ膠原線維量でも弾性線維量にばらつきがみられることも示され、両者を計測することの必要性が示唆された。

(7) 粘性を取り入れた組織モデルを構築し、さらにファントムを用いた実験で、実際に評価可能なことを検証した。

