

**症例報告**

**小児慢性B型肝炎患者の肝硬度を長期にわたり  
追跡し得た1例  
～血液検査値との関連性について～**

赤城 真央\* 平方奈津子\* 野呂 恵子\*  
 福田 友美\* 小笠原裕太\* 渥美 千里\*  
 若林 知宏\*\* 酒井 好幸\*\*

A case of long term search of liver stiffness in  
 pediatric chronic hepatitis B patient  
 ～ The relation with blood tests ～

Mao AKAGI, Natsuko HIRAKATA, Keiko NORO  
 Tomomi FUKUDA, Yuta OGASAWARA, Chisato ATSUMI  
 Tomohiro WAKABAYASHI, Yoshiyuki SAKAI

**Key words :** pediatric patient — chronic hepatitis B — FibroScan

**要 旨**

小児慢性B型肝炎患者において、FibroScanによる肝硬度測定を定期的実施し、その測定値と血液検査値との相関について検討した。その結果、複数の血液検査項目と良好な相関を認めた。FibroScanによる肝硬度測定は、非侵襲的で検査手技が比較的簡便であることから繰り返し検査が可能である。また肝臓の硬さが数値化されるため経過観察が行い易いことから、小児患者において、侵襲性の高い肝生検の代替手段として行うFibroScanによる肝硬度測定は肝線維化のモニタリングに有用と考えられた。

**はじめに**

慢性B型肝炎は肝硬変や肝細胞癌の発症リスクが高く、小児においても発症する例が報告されており、注意深い観察が必要である。治療方針検討のための肝評価には肝生検が望ましいとされているが<sup>1)</sup>、侵襲的検査のため施行を躊躇する例も多い。一方で肝生検に代わる新たな肝線維化診断方法も確立されており、近年ではそれらを用いて肝臓の硬さを測定し、日常診療に役立てている施設も増えてきている。今回、我々は慢性B型肝炎と診断され、血液検査とFibroScanによる肝硬度測定を定期的に行うことにより経過観察を行った小児の症例につ

いて、肝硬度測定値と血液検査値との相関を検討したので報告する。

**症 例**

**【患者】** 12歳 男児。  
**【家族歴】** 患児母はB型肝炎治療中。患児親族に肝細胞癌の既往歴あり。  
**【経過】** 出生時からB型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染が疑われ予防治療を受けるも1歳8ヶ月時にHBs抗原陽性が確認され、B型肝炎キャリアとして他院にて経過観察を開始した。5歳7ヶ月時からは肝障害が持続し7歳7ヶ月時に慢性肝炎と診断され、当院にて治療を開始し、およそ月1回の採血と年1回のエコー検査にて経過観察を行った。10歳7ヶ月時からは上記検査に加え、およそ月1回の肝硬度測定を行い、肝生検はこれまでに一度も施行せず経過観察を行った。

\*市立函館病院 中央検査部

\*\*市立函館病院 小児科

〒041-8680 函館市港町1-10-1 赤城 真央

受付日：2022年4月26日 受理日：2022年6月16日

検 討 方 法

20XX年から Echosens 社製 FibroScan 502 touch (図1) を用いて計測した肝硬度測定値 (n=23) と、同日の採血で得られた一般採血項目に加え、肝線維化マーカーであるヒアルロン酸、Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi)、4型コラーゲン・7Sのほか、肝炎ウイルスに関する測定値 (HBV DNA 量, HBs 抗原量, HBe 抗原 C.O.I, HBe 抗体阻害率) を含めた計24項目の血液検査値 (検査項目は結果参照) について、スピアマンの順位相関係数検定を行い、相関係数 rs と有意点を求め、有意な相関の有無について検討した。

結 果

肝硬度測定値と P<0.01 で有意に正の相関を認めた血液検査項目は AST, ALT, FIB-4 index,  $\gamma$ -GT, LAP, M2BPGi, 4型コラーゲン・7S の7項目であり、P<0.01 で有意に負の相関を認めた項目は Ch-E の1項目であった。P<0.05 で有意に負の相関を認めた項目は T-CHO の1項目であった (表1)。肝硬度測定値と一般採血項目および肝線維化マーカーの測定値の散布図を示す (図2)。また、計23回の肝硬度測定値の推移 (図3) と肝炎ウイルスに関する測定値の推移を示す (図4)。

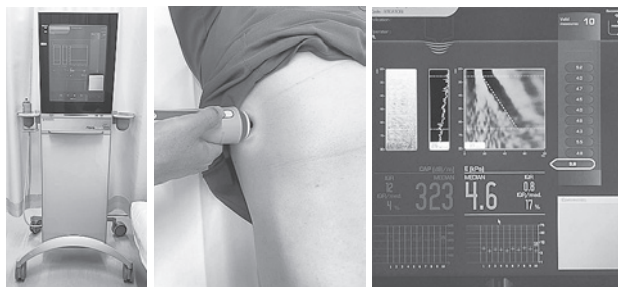


図1 FibroScan 502 touch

考 察

(1)一般採血項目および肝線維化マーカーの測定値と肝硬度測定値

肝硬度測定値と有意に相関を認めた血液検査項目はいずれも肝障害時や肝線維化に伴い変動する項目であり、肝硬度測定値は肝臓の状態を良好に反映していると思われる。中でも肝線維化マーカーである M2BPGi は、さまざまな肝疾患において良好に肝線維化を反映することが報告されている検査項目で、病態によりカットオフ値が異なり、肝細胞癌の発生率や肝細胞癌根治治療後の再発率との関連性も高いのが特徴である<sup>2,3)</sup>。また、4型コラーゲン・7S は慢性肝炎における線維化の早期から漸増し肝線維化の進行にともなって上昇するのが特徴で、慢性肝炎以外の肝疾患 (アルコール性肝障害や非アルコール性脂肪性肝疾患) のほか、他の線維性の慢性疾患でも上昇することが報告されている<sup>2)</sup>。本症例はまだウイルスの活動性が沈静化されていない小児症例であり、線維化の早期段階であると捉えれば、肝硬度測定値とこれらの肝線維化マーカーの測定値が良好な相関関係を認めたことは矛盾のない結果だったといえる。

一方、今回肝硬度測定値と相関を認めなかった一般採

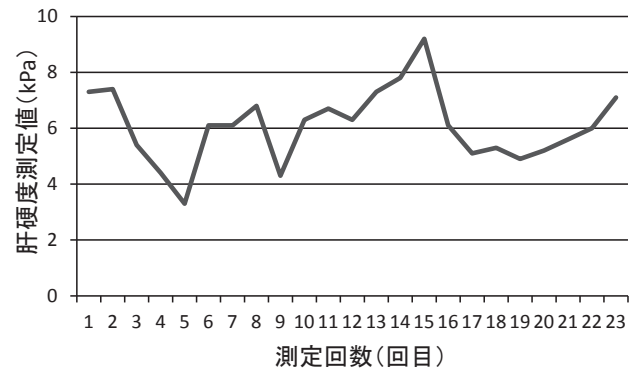


図3 肝硬度測定値の推移

表1 肝硬度測定値と各血液検査値の相関係数

血液検査項目	相関係数 rs	肝硬度測定値との相関の有無	血液検査項目	相関係数 rs	肝硬度測定値との相関の有無
AST	0.716	**	血中 NH3	-0.078	n.s.
ALT	0.727	**	LAP	0.668	**
T-BIL	-0.132	n.s.	PT	0.047	n.s.
TP	-0.261	n.s.	APTT	0.142	n.s.
アルブミン	-0.393	n.s.	フィブリノーゲン	-0.414	n.s.
LD	0.337	n.s.	ヒアルロン酸	0.179	n.s.
$\gamma$ -GT	0.749	**	Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi)	0.796	**
Ch-E	-0.540	**	4型コラーゲン・7S	0.581	**
AMY	-0.197	n.s.	HBV DNA 量	0.219	n.s.
T-CHO	-0.520	*	HBs 抗原量	-0.405	n.s.
PLT	-0.253	n.s.	HBe 抗原 C.O.I	0.242	n.s.
FIB-4 index	0.684	**	HBe 抗体阻害率	-0.182	n.s.

n=23における相関係数 rs の有意点  
 P<0.01 : 0.532 (-0.532)  
 P<0.05 : 0.415 (-0.415)

\*\* : 1%水準で有意な相関あり  
 \* : 5%水準で有意な相関あり  
 n.s. : 有意な相関を認めない

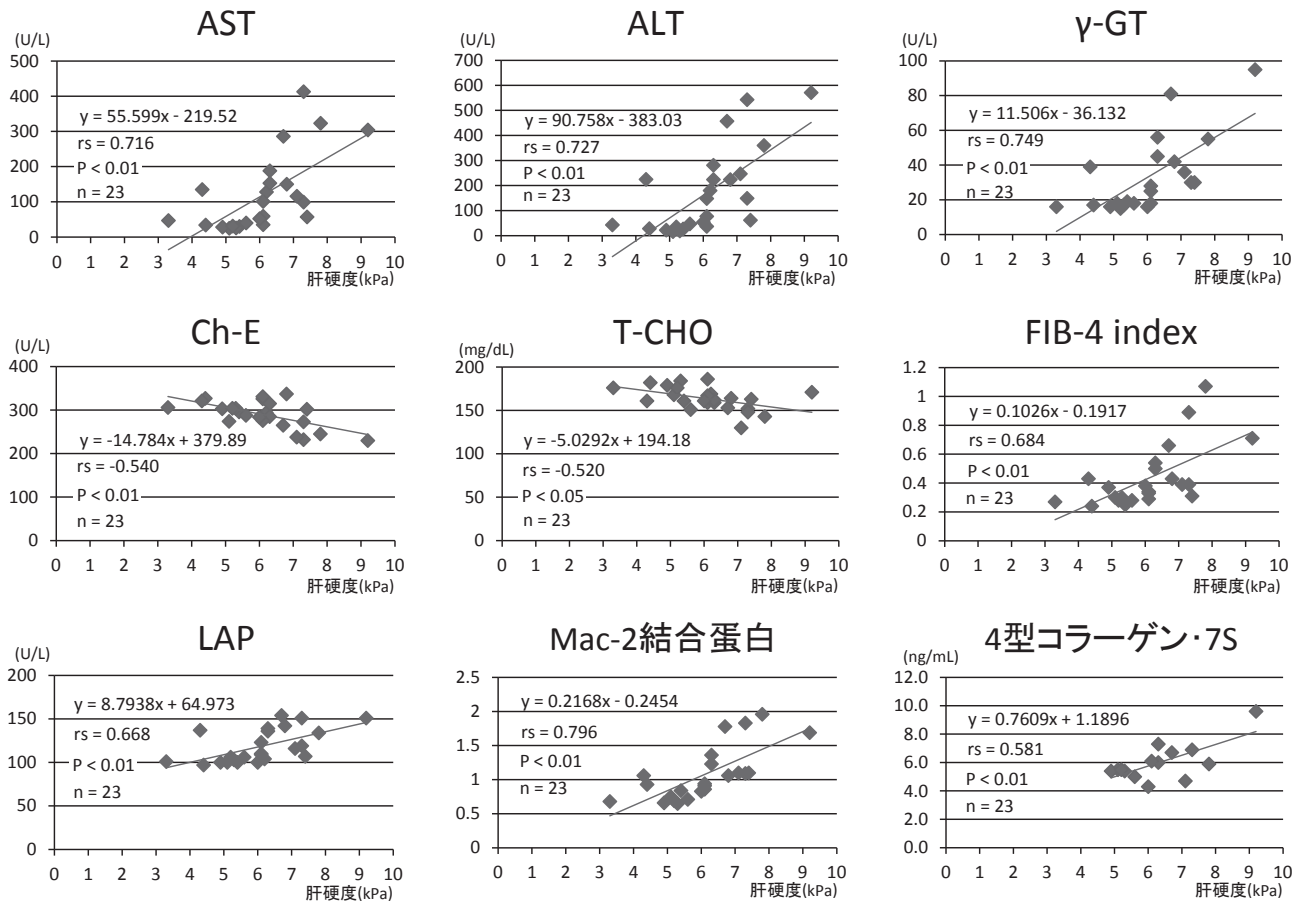


図2 肝硬度測定値と各血液検査値の散布図

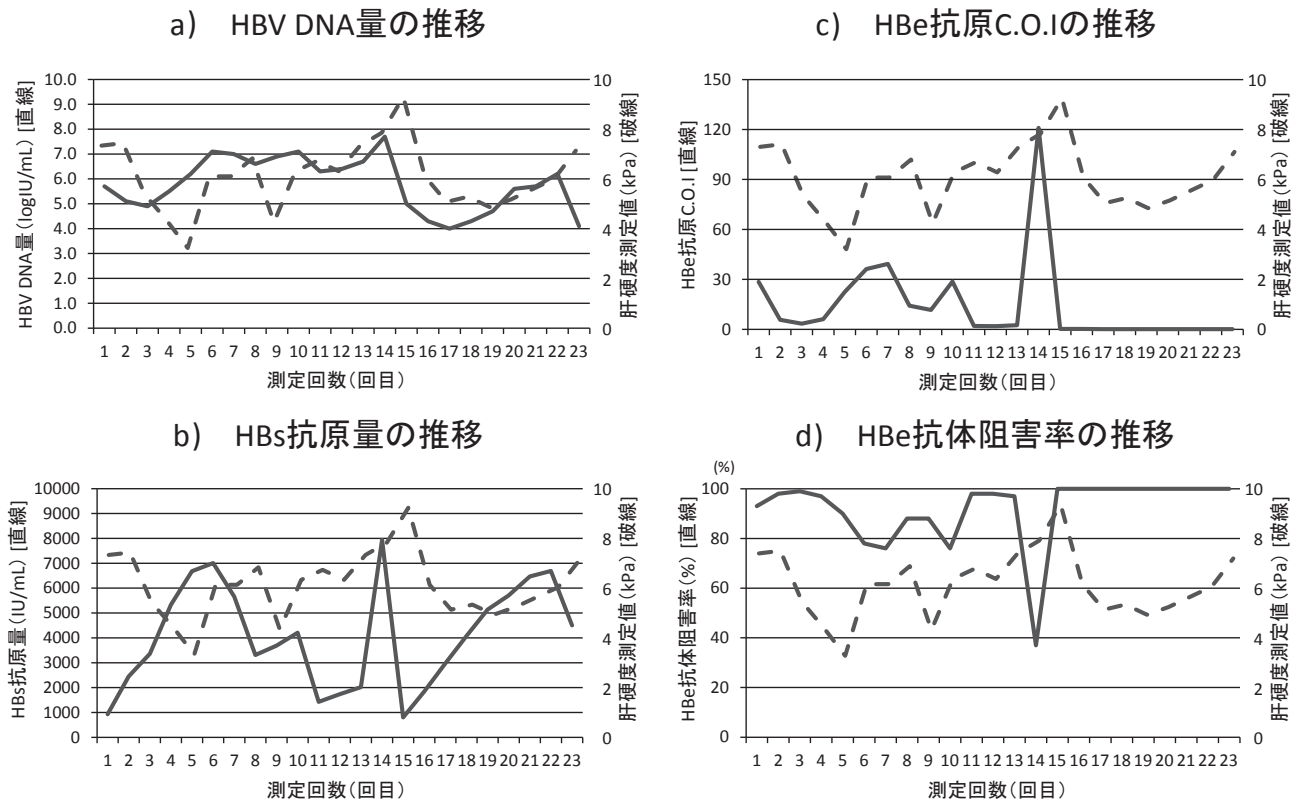


図4 B型肝炎ウイルスに関する測定値の推移

血項目に関しては、重度の肝線維化で上昇を認めるものや、肝炎以外の変動要因が多いものであった可能性が考えられた。また、肝線維化マーカーであるヒアルロン酸は、古くから使用されてきた肝線維化血清マーカーであるが、関節リウマチや強皮症などの炎症性疾患や腎機能障害でも上昇することや、飲水や食事でも測定値に影響することが報告されている<sup>2)</sup>。肝硬度測定と有意な相関を認めた他の線維化マーカーに比べるとさまざまな変動要因があることから、今回の検討では肝硬度測定値と有意な相関を認めなかった可能性が考えられた。

#### (2)肝炎ウイルスに関する測定値と肝硬度測定値

肝炎ウイルスに関する測定値は、今回の検討では肝硬度測定値との有意な相関を認めなかった。しかしながら、HBV DNA量およびHBs抗原量の上昇・下降のタイミングと肝硬度測定値の増加・減少するタイミングにはおよそ1ヶ月のずれを認め(図4)、肝炎ウイルス量の増減に伴い肝臓の硬さが変化していた可能性が考えられた。この傾向は本症例以外にも認められるものであるかは今回の検討のみでは評価困難であるため、今後は更に症例数を増やした検討により関連性を調べることが望まれる。

また、HBe抗原とHBe抗体は肝炎の活動性を評価するのに有用な抗原・抗体であり、HBe抗原陽性かつHBe抗体陰性の状態から、HBe抗原陰性かつHBe抗体陽性の状態へ転換すると、HBV DNA量の増殖が抑制され肝炎が沈静化し、非活動性キャリアとなる<sup>1)</sup>。本症例は測定14回目のみHBe抗原C.O.Iの上昇とHBe抗体阻害率の低下を認めたが、これ以降ではHBe抗原C.O.Iは測定上限値(HBe抗原陰性)を、HBe抗体阻害率は測定下限値(HBe抗体陽性)を維持しており、ゆえに肝硬度測定値との相関関係は認めなかったことが考えられた。

#### (3)小児における肝硬度測定の有用性について

B型肝炎治療ガイドラインでは、B型肝炎に対する抗ウイルス治療の適応を判断する際には肝生検を行うことが望ましいとされている<sup>1)</sup>。肝生検は肝組織の線維化状態を鏡検により直接判断できる利点がある一方、侵襲的検査であるために特に小児患者に対しては施行を躊躇する例も多い。肝生検以外の肝臓の硬さを評価する方法としては、本症例でも施行されたFibroScanのほか、各社の超音波装置に搭載されている超音波エラストグラフィがある<sup>4,5)</sup>。FibroScanは右肋間から肝臓に向かってプローブを当て、剪断波の伝播速度から肝臓の硬さを測定する機械であり、比較的検査手技が簡便で繰り返し検査が可能である。また、肝臓の硬さを数値化することで、肝障害の程度を客観的かつ経時的に評価することが可能であり、注意深い経過観察を要する小児患者においても

有用性が高いと思われる。過去には、多数の小児を対象としFibroScanによる肝硬度測定値の正常範囲を検討した報告<sup>6)</sup>や、肥満児の肝脂肪量および肝硬度を定量化するのにFibroScanや超音波エラストグラフィが用いられた研究がある<sup>7,8)</sup>。しかし、これらの報告は調査対象が健常小児患者や非アルコール性脂肪性肝疾患の小児患者であり、小児慢性B型肝炎患者を対象としたものではなかった。小児慢性B型肝炎は母子感染によるものがほとんどであるが、近年では生後早期からのHBワクチン接種が世界的に推進され母子感染が激減したことから<sup>9,10)</sup>、罹患率が少ないことが予想される。したがって小児慢性B型肝炎患者に対し肝硬度測定を行った症例も少ないことが予想され、今回の症例は貴重なものであったことが考えられた。今回は、その貴重な1症例のみの検討報告ではあるが、肝硬度測定値と複数の血液検査値に有意な相関が得られたことから、小児の慢性B型肝炎患者においても肝線維化のモニタリングにFibroScanによる肝硬度測定が有用であったことが考えられた。

### ま と め

肝生検の代替手段として、長期にわたり肝硬度測定を実施し経過観察を行った小児慢性B型肝炎の1症例について、肝硬度測定値と血液検査値との相関を調べた結果、複数の血液検査値と肝硬度測定値との間に有意な相関を認め、本症例においては定期的な肝硬度測定が病態把握の一助として有用であったと思われる。この傾向は本症例以外にも認められるものであるかは今回の検討のみでは評価困難であるため、今後は更に症例数を増やした検討により関連性を調べることが望まれる。

本論文内容は、第94回北海道医学検査学会(2021年)にて発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反開示：無し

### 文 献

- 1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. B型肝炎治療ガイドライン 第3.4版. 2021.
- 2) 豊田秀徳, 熊田卓, 多田俊史. 肝線維化の血清マーカー. 肝臓. 2018; 59: 377-383.
- 3) 八橋弘, 山崎一美. 新しい血清肝線維化マーカー M2BPGi. 日消誌. 2020; 117: 20-29.
- 4) 飯島尋子, 西村貴士. 超音波エラストグラフィによる肝線維化診断. 日消誌. 2020; 117: 30-42.
- 5) 日本超音波医学会 超音波エラストグラフィ診療ガイドライン: 肝臓. Journal of Medical Ultrasonics. 2013; 40: 325-357.
- 6) Darrick K Li et al. Normal liver stiffness and

influencing factors in healthy children : An individual participant data meta-analysis. *Liver International*. 2020 ; 40 : 2602-2611.

- 7) Yuki Cho, Daisuke Tokuhara, Hiroyasu Morikawa et al. Transient Elastography-Based Liver Profiles in a Hospital-Based Pediatric Population in Japan. *PloS One*. 2015 ; 10 : e0137239. doi : 10.1371/journal.pone.0137239.eCollection2015.
- 8) Yoshiharu Isoda, Yuki Cho, Daisuke Tokuhara

et al. Effects of obesity reduction on transient elastography-based parameters in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res Clin Pract*. 2020 ; 14 : 473-478.

- 9) 田尻仁, 白木和夫, 藤澤知雄ほか. 小児B型肝炎の診療指針. *日小児会誌*. 2007 ; 111 : 949-958.
- 10) 田尻仁. 小児B型肝炎診療指針と日常診療. *小児感染免疫*. 2009 ; 21 : 130-136.