

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：24402
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17K16472
 研究課題名(和文) アシアロ糖蛋白受容体活性の3次元定量解析による急性肝障害の重症化予知に関する研究

研究課題名(英文) Prediction of severity for acute liver damage by three-dimensional quantitative analysis of asialoglycoprotein receptor activity

研究代表者
 小谷 晃平 (KOTANI, KOHEI)
 大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：50711793
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：急性肝障害の発症初期における重症化や予後を予測するモデルを探索するため、発症から3週間以内の発症初期にSPECT/CTを用いたアシアロシンチグラフィを行い、アシアロ糖蛋白受容体活性の定量解析を行った。急性肝不全への進行に寄与する因子は、単変量解析では、 γ -GTP、MELDスコア、LHL15、3次元肝臓集積度(LUC)が有意であったが、多変量解析では独立因子を見出せなかった。入院日数に寄与する因子は、単回帰分析ではPT活性、LHL15、LUCが有意であり、重回帰分析ではLHL15が有意な因子であった($p=0.018$)。アシアロ糖蛋白受容体活性の定量解析は急性肝障害発症初期の病勢把握に有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 急性肝障害では肝予備能および予後評価の指標として、Model for End-stage Liver Disease(MELD score)や難治性肝胆道疾患に関する研究班による肝移植適応ガイドラインが用いられるが、重症化、とくに劇症化した症例では有用である一方で、肝機能が低下傾向だが急性肝不全までには至っていない初期の段階での診断能は高くない。肝細胞のアシアロ糖蛋白受容体活性の2次元および3次元定量解析により発症初期の急性肝障害の重症度と予後との関連を詳細に調査した検討はなく、本研究結果が急性肝障害診療の一助になれば、肝不全の抑止につながり社会的に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To search for a model that predicts the severity and prognosis of acute liver damage early in onset, three-dimensional quantitative analysis of asialoglycoprotein receptor activity by asialoscintigraphy using SPECT/CT was performed within the first 3 weeks after the onset. Among many factors, γ -GTP, MELD score, LHL15 and liver uptake count (LUC) showed significant factors contributing to the progression to acute liver failure in the univariate analysis, but no independent factor was found in the multivariate analysis. On the other hand, prothrombin time, LHL15 and LUC showed significant factors contributing to the days of hospitalization in the single linear regression analysis, and LHL15 was identified as a significant factor in multiple linear regression analysis ($p=0.018$). Quantitative analysis of asialoglycoprotein receptor activity is useful for assessing the disease condition in the early stage of acute liver damage.

研究分野：消化器核医学

キーワード：アシアロ糖蛋白受容体 SPECT/CT 定量解析 急性肝障害 肝予備能 Tc-99m-GSA 肝線維化 肝炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性肝障害は日常臨床で一般的に遭遇する疾患群である。しばしば重症化し、血漿交換や血液濾過透析を含めた集学的治療や肝移植を念頭に入れた診療が必要となる。急性肝障害では肝予備能および予後評価の指標として、Model for End-stage Liver Disease(MELD score)や難治性肝胆道疾患に関する研究班による肝移植適応ガイドラインが用いられるが、重症化、とくに劇症化した症例では有用である一方で、肝機能が低下傾向だが急性肝不全までには至っていない初期の段階での診断能は高くない。

アシアロシンチグラフィは肝細胞表面のアシアロ糖蛋白受容体に特異的に結合するリガンドである合成アシアロ糖蛋白を投与することにより残存肝細胞機能を反映する検査である。急性肝障害の発症初期にアシアロシンチグラフィを行い、肝細胞のアシアロ糖蛋白受容体活性の機能を評価することで肝障害の重症度と予後を評価できる可能性がある。

2. 研究の目的

急性肝障害の発症初期における重症化や予後を予測するモデルを探索するため、アシアロシンチグラフィによる評価を行った。発症から3週間以内の発症初期にSPECT/CTを用いたアシアロシンチグラフィを行い、アシアロ糖蛋白受容体活性の2次元および3次元定量解析を行い、肝障害の重症度や予後との関連を調査することを目的とした。

3. 研究の方法

元々肝機能正常かつ、肝障害の既往歴を有さない急性肝障害患者のうち、血液検査にてALT 100U/L以上あるいはT-bil 3.0mg/dL以上を呈し、肝庇護療法目的に入院し発症から3週間以内にSPECT/CTを用いたアシアロシンチグラフィを施行した急性肝障害患者22例を対象とした。Dynamic planar データからLHL15、HH15を算出し、SPECT/CT データから機能性肝体積(FLV)、3次元肝臓集積度(対心臓比)(LUC)、肝臓集積の最大/平均比(LUC Max/Mean)を算出した。患者特性、血液検査所見、ファイブロスキャン結果について、急性肝不全に陥らなかった群(Non-ALF)と陥った群(ALF)に分けて群間比較を行い、重症度や予後との関連を調査した。

4. 研究成果

(1) 患者特性

全22例の患者特性を表1に示した。ASTは発症から中央値5日後にピークを示し、PT活性は発症から中央値8日後にボトムを示した。急性肝不全に陥ったのはAIH 2例とHBV2例の計4例(18%)であり、いずれも非昏睡型急性肝不全であった。4例ともに昏睡に至ることなく改善し、死亡例は見られなかった。ASTが30U/L以下に正常化するまでに要した期間の中央値は37日間であり、入院期間の中央値は24日間であった。

表1.

年齢 (歳)	64 (23-82)
性別 (男/女)	7 (32%) / 15 (68%)
成因 (DLI/AIH/HBV/Unknown)	7 (32%) / 7 (32%) / 4 (18%) / 4 (18%)
治療 (SNMC/UDCA/PSL/PE)	14 (64%) / 10 (45%) / 7 (32%) / 1 (5%)
AST (U/L)	215 (42-1080)
ALT (U/L)	441 (43-2383)
-GTP (U/L)	219 (21-813)
T-Bil (mg/dL)	2.6 (0.7-18.0)
PT (%)	93 (41-122)
MELD スコア	12 (6-21)
LSM (kPa)	10.2 (3.8-27.4)
CAP (dB/m)	163 (100-223)
LHL15	0.89 (0.71-0.95)
HH15	0.66 (0.45-0.84)
FLV (cm ³)	1259 (627-1895)
LUC	17.35 (4.53-46.43)
LUC Max/Mean	1.78 (1.48-2.30)

中央値 (範囲)、症例数 (%)

DLI, 薬剤性肝障害; AIH, 自己免疫性肝炎; HBV, B型肝炎; SNMC, 強力ネオミノファーゲンシー; UDCA, ウルソデオキシコール酸; PSL, プレドニゾロン; PE, 血漿交換; LSM, 肝硬度; CAP, 肝脂肪量

(2) 急性肝不全に陥らなかった群(Non-ALF)と陥った群(ALF)の比較

表2に急性肝不全に陥らなかった群(Non-ALF)と陥った群(ALF)のデータ比較を示した。ALFではPT活性が低く、MELDスコアが高かった。シンチグラフィに関するデータについては、ALFではLHL15が低く、HH15が高く、LUCが低かった。

表 2.

	Non-ALF (n=18)	ALF (n=4)	p-value
年齢 (歳)	64 (23-82)	58 (39-70)	0.551
性別 (男/女)	5 / 13	2 / 2	0.565
AST (U/L)	172 (42-1080)	658 (182-907)	0.089
ALT (U/L)	373 (43-1464)	896 (139-2383)	0.307
-GTP (U/L)	259 (21-813)	140 (100-146)	0.037
T-Bil (mg/dL)	2.0 (0.7-18.0)	10.3 (1.8-17.3)	0.088
PT (%)	100 (72-122)	56 (41-57)	0.002
MELD スコア	11 (6-17)	20 (12-21)	0.015
LSM (kPa)	10.7 (3.8-27.4)	8.0 (5.7-10.2)	0.430
LHL15	0.89 (0.76-0.95)	0.78 (0.71-0.86)	0.021
HH15	0.64 (0.45-0.78)	0.75 (0.73-0.84)	0.024
FLV (cm ³)	1242 (627-1895)	1598 (1012-1630)	0.395
LUC	19.60 (5.83-46.43)	10.67 (4.53-12.29)	0.033
LUC Max/Mean	1.78 (1.48-2.30)	1.73 (1.67-1.99)	0.444

中央値 (範囲)、症例数 (%), Mann-Whitney U test による

(3) 急性肝不全への進行に寄与する因子

急性肝不全への進行に寄与する因子を二項ロジスティック分析にて解析した (表 3)。単変量解析では -GTP、MELD スコア、LHL15、LUC が有意な因子として抽出されたが、これらを含めた多変量解析では有意な因子は認められなかった。

表 3.

	Univariate model		Multivariate model	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
年齢	0.97 (0.90-1.05)	0.485	-	-
性別 (男)	2.60 (0.26-27.2)	0.401	-	-
AST	1.00 (0.99-1.01)	0.105	-	-
ALT	1.00 (0.99-1.00)	0.102	-	-
-GTP	0.99 (0.97-1.00)	0.037	0.98 (0.92-1.01)	0.428
T-Bil	1.17 (0.97-1.48)	0.098	-	-
MELD スコア	1.61 (1.13-3.17)	0.004	1.49 (0.94-3.79)	0.096
LHL15	0.78 (0.56-0.95)	0.012	0.96 (0.49-1.90)	0.905
FLV	1.00 (0.99-1.00)	0.286	-	-
LUC	0.80 (0.57-0.97)	0.015	0.83 (0.40-1.30)	0.478
LUC Max/Mean	0.28 (0.00-105)	0.687	-	-

OR, オッズ比; CI, 信頼区間

(4) 入院期間に寄与する因子

成因毎の入院日数を図 1 に示した。Kruskal-Wallis 検定では AIH が有意に他の疾患よりも入院期間が長かった ($p=0.008$)。入院期間に寄与する因子を単回帰分析にて解析したところ、PT 活性 ($p=0.007$)、LHL15 ($p<0.001$)、LUC ($p=0.002$) が有意であった。これらを含めた重回帰分析では、LHL15 の低下が入院期間増加の独立した寄与因子であった ($p=0.018$) (表 4)。

図 1.

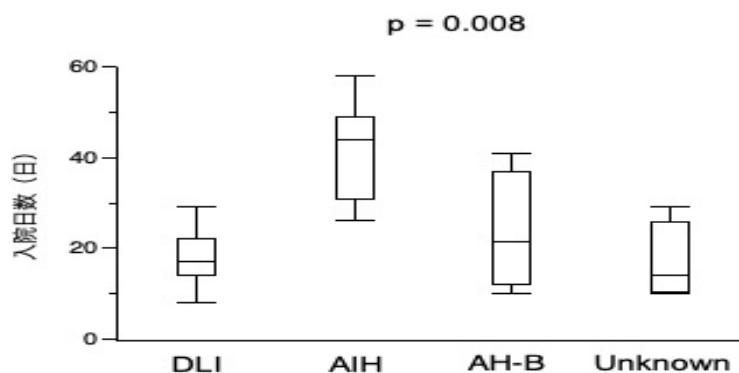


表 4.

	Standardized	Standard error	95%CI	VIF	p-value
PT 活性	-0.17	0.11	-0.33 - 0.14	1.7	0.393
LHL15	-0.73	0.59	-2.80 - -0.30	3.4	0.018
LUC	0.10	0.32	-0.56 - 0.79	3.5	0.732

CI, 信頼区間; VIF, 分散拡大係数

(5) 肝障害の治癒経過に伴うアシアロ糖蛋白受容体活性の変化

肝障害の発症初期と1-2ヶ月後の回復期にアシアロ糖蛋白受容体活性の変化を観察できた4例のまとめを表5に示した。いずれのパラメータについても変化量に有意差は見られなかった。

表 5.

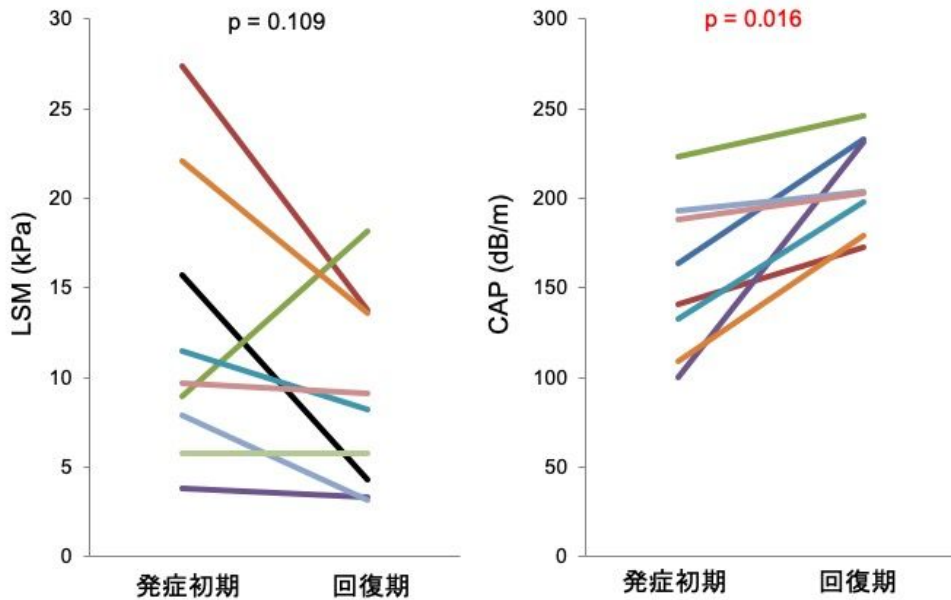
	肝障害発症初期	肝障害回復期	p-value
LHL15	0.89 (0.77-0.95)	0.92 (0.84-0.94)	0.250
HH15	0.67 (0.52-0.73)	0.59 (0.53-0.63)	0.250
FLV	1214 (780-1499)	1076 (795-1386)	0.375
LUC	17.85 (10.91-41.70)	29.34 (17.26-46.22)	0.125
LUC Max/Mean	1.80 (1.56-1.95)	1.71 (1.58-2.13)	0.875

中央値 (範囲), Wilcoxon signed-rank test による

(6) 肝障害の治癒経過に伴うファイブロスキャン定量値の変化

肝障害の発症初期と1-2ヶ月後の回復期にファイブロスキャン定量値の変化を観察できた9例について、肝硬度(LSM)の変化に有意差は無かったが(p=0.109)、1例を除き8例で低下を示した。一方、肝脂肪量(CAP)の変化は有意差があり(p=0.016)、全例増加を示した(図2)。

図 2.



本研究では比較的軽症の集団がエントリーされており、急性肝不全に陥った症例は全例昏睡に至ることなく改善した。多変量解析にて急性肝不全への進行に寄与する因子は見出せなかったが、選択バイアスが含まれている可能性は否定できない。一方で入院日数についてはアシアロシンチグラフィ定量値が有意な寄与因子であることが示唆され、発症初期にこれらの指標を測定することで、その後の治療期間を予測できることが明らかとなった。今後はより重症例を含めた多数例での検討が望まれる。

(7) 追加検討

アシアロ糖蛋白受容体活性の3次元定量解析による急性肝障害の重症化予知に関する前向き研究の開始が遅れたため、過去にSPECT/CTを用いたアシアロシンチグラフィを行った慢性肝胆道疾患患者を対象とし、肝線維化とアシアロ糖蛋白受容体活性との関連を調査する後ろ向き観察研究を行った。肝臓の組織学的所見があり、アシアロシンチグラフィが行われた30例について、

肝線維化軽度群(F0-1)と進行群(F2-4)の群間でシンチグラフィ結果を比較したところ、肝線維化進行群ではLHL15が低く(p=0.04)、LUC Max/Meanが高かった(p=0.02)。肝線維化進行に寄与する因子を二項ロジスティック分析で検討したところ、単変量解析では、脾臓サイズ、T-cho、PT活性、PLT、LHL15、LUC Max/Meanが有意な因子として抽出されたが、これらを含めた多変量解析ではPLT(p=0.04)とLUC Max/Mean(p=0.04)が独立した有意な因子として同定された(表6)。以上の結果より3次元定量解析によるアジアロ糖蛋白受容体活性の均一度を見ることで肝予備能だけでなく肝線維化の評価に有用であることが示唆された(Medicine 2018)。

表 6.

	Univariate model		Multivariate model	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
年齢	0.99 (0.92-1.07)	0.82	—	—
性別(女)	0.67 (0.13-3.07)	0.60	—	—
腹水	2.43 (0.37-16.2)	0.34	—	—
脾臓サイズ	1.69 (1.05-3.12)	0.03	1.37 (0.09-15.0)	0.74
肝腫瘍あり	0.80 (0.14-3.94)	0.78	—	—
ALT	0.98 (0.93-1.00)	0.09	—	—
ChE	0.99 (0.98-1.00)	0.05	—	—
T-cho	0.97 (0.94-0.99)	<0.01	0.98 (0.87-1.02)	0.32
T-Bil	0.67 (0.14-1.22)	0.25	—	—
Alb	0.77 (0.17-3.27)	0.72	—	—
PT 活性	0.96 (0.90-0.99)	0.04	1.01 (0.88-1.17)	0.87
PLT	0.86 (0.71-0.97)	0.01	0.78 (0.36-0.99)	0.04
ICG-R15	1.03 (0.98-1.10)	0.28	—	—
4型コラーゲン7S	1.55 (0.84-4.45)	0.19	—	—
LHL15	0.82 (0.63-0.98)	0.03	0.79 (0.20-2.00)	0.62
HH15	1.11 (0.99-1.26)	0.06	—	—
LUC Max/Mean	1.10 (1.03-1.25)	<0.01	1.22 (1.01-2.31)	0.04

OR, オッズ比; CI, 信頼区間

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kotani K, Kawabe J, Higashiyama S, Yoshida A, Kawamura E, Tamori A, Shiomi S, Kawada N.	4. 巻 97
2. 論文標題 Heterogeneous liver uptake of Tc-99m-GSA as quantified through SPECT/CT helps to evaluate the degree of liver fibrosis: A retrospective observational study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore).	6. 最初と最後の頁 e11765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000011765	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 Kotani K, Enomoto M, Okada M, Yoshida K, Motoyama H, Fiji H, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, Mordkawa H, Murakami Y, Tamori A, Kanada N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Interstitial pneumonia suspected during regorafenib administration and exacerbated by subsequent therapy with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 355 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-00983-x	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 Kotani Kohei, Kawabe Joji, Higashiyama Shigeaki, Shiomi Susumu	4. 巻 16
2. 論文標題 Regional liver disorder with differences in the accumulation of 99mTc-phytate and 99mTc-galactosyl human serum albumin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 320 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1450-1147.215493	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kotani K, Suoh M, Uchida-Kobayashi S, Hagihara A, Motoyama H, Fujii H, Mordkawa H, Enomoto M, Murakami Y, Tamori A, Tanaka S, Takemura S, Kubo S, Kawada N
2. 発表標題 Real-world data for preliminary evaluation of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison with the REFLECT study.
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Annual Meeting (APASL2019). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷晃平、打田佐和子、小田桐直志、吉田香奈子、元山宏行、藤井英樹、萩原淳司、森川浩安、榎本大、田守昭博、河田則文
2. 発表標題 Standardized uptake valueを用いたアジアロシンチグラフィによる新たな肝予備能評価
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷晃平、川村悦史、塩見進
2. 発表標題 SPECT/CT定量解析を用いたアジアロシンチグラフィによる肝線維化診断
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永野琢朗、中間翔太、横井萌子、片山豊、山永隆史、岸本健治、市田隆雄、小谷晃平
2. 発表標題 肝アジアロシンチグラフィにおける定量指標とSUVの比較
3. 学会等名 日本放射線技術学会近畿支部第61回学術大会
4. 発表年 2018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
---------	---------------------------	-----------------------	----