

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：24402
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：18K15725
研究課題名（和文）フォンタン術後肝硬変に対する超音波エラストグラフィを用いた非侵襲的評価手法の開発
研究課題名（英文）Development of a non-invasive evaluation for liver fibrosis using elastography in patients after Fontan operation
研究代表者
趙 有季（Cho, Yuki）
大阪市立大学・大学院医学研究科・医員
研究者番号：80779398
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：肝硬度がFontan術後肝線維化を反映するかどうか解析した。肝硬変を示唆する肝硬度（11kPa以上）を示す患者のうち、22名（中央値14.7歳；9.9-32.1歳）に肝生検とカテーテル検査を実施した。結果、全ての患者に軽度から高度な線維化が類洞から門脈域に認められたが肝硬変はなく、肝硬度は組織学的肝線維化スコアと関連性がなかった（ $p=0.175$ ）。肝硬度は中心静脈圧と関連せず（ $p=0.456$ ）、門脈圧と関連する傾向が認められた（ $p=0.062$ ）。Fontan術後の肝硬度は門脈圧の影響を受けるため線維化を反映せず、従来の肝硬度カットオフ値を用いて術後患者を評価すると肝硬変の過大評価につながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Fontan術後には従来の検査手法（超音波エラストグラフィや血液検査）では正確な評価が難しい特異な肝線維化の進展が高い比率で見られる。少なくとも術後10年以上以降は肝臓の合併症の有無について専門的な医療機関で定期的な診療を受けていただくことが望ましい。Fontan術後の肝線維化を的確に評価するバイオマーカーの開発が今後必要である。

研究成果の概要（英文）：We aimed to clarify the correlation between liver stiffness (LS) and liver fibrosis stage in Fontan patients. We undertook liver biopsy, cardiac catheterization, and laboratory tests in 22 of these patients (median age, 14.7 years; range, 9.9-32.1 years) with LS > 11.0 kPa (median, 19.2 kPa; range, 12.2-39.8 kPa); these elevated LS values suggest liver cirrhosis. Histologically, all patients showed mild-to-severe portal and sinusoidal fibrosis but no cirrhosis. Statistically, LS did not predict histological liver fibrosis scores ($p = 0.175$). Liver stiffness was not correlated with central venous pressure ($p = 0.456$) or with the hepatic venous pressure gradient (HVPG; $p = 0.062$), although the p value for HVPG was only slightly above the threshold for significance. Liver stiffness could be influenced by HVPG, and using the conventional cut-off values for LS overestimates and overtreats liver fibrosis in these patients.

研究分野：小児期発症慢性肝疾患

キーワード：肝硬度 門脈圧 Fontan術後肝障害 肝線維化 超音波エラストグラフィ

1. 研究開始当初の背景

Fontan 手術は下大静脈を導管 (conduit) や心内トンネル (intra-arterial baffle) を介して肺動脈につなげる手術であり、先天性の複雑心奇形 (例: 単身室症) に対する代表的な姑息的修復術である¹。国内では年間約 400 例、米国では年間 1000 例以上実施されており、過去数十年の間に Fontan 手術の術式の様々な改良や周術期管理の改善によって術後周術期・早期死亡率は著しく減少し²、重篤な先天性心疾患を基礎疾患にもつ患者の平均年齢は 17 歳 (2000 年) から 25 歳 (2010 年) に改善がみられた^{3,4}。一方、長期的なフォローが必要となった結果、様々な循環器・消化器系合併症 (例: 不整脈、蛋白漏出性胃腸症、肝硬変) が術後遠隔期に認められることがわかり⁵、それら合併症に対する専門的なマネジメントが近年重要な課題となっている。Fontan 術後の肝線維化・肝硬変に対しては、肝線維化の評価に対する適切な手法が確立されておらず、術後肝線維化の実態の把握や非侵襲的な診断法の確立が急務とされている。

2. 研究の目的

肝硬変の原因として重要な C 型慢性肝炎や B 型慢性肝炎において、肝線維化の評価手法として超音波エラストグラフィを用いた肝硬度の信頼性が確立されている。研究代表者はこれまで小児の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を対象に超音波エラストグラフィによる測定を行い、肝硬度が小児の組織学的な肝線維化 stage を的確に反映することを明らかにし、低年齢の小児にも痛みを伴わずに非侵襲的に測定を行えることを実証してきた⁶。

これまでの知見・技術をもとに、Fontan 術後患者の肝線維化の評価における肝硬度の有用性について解析を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

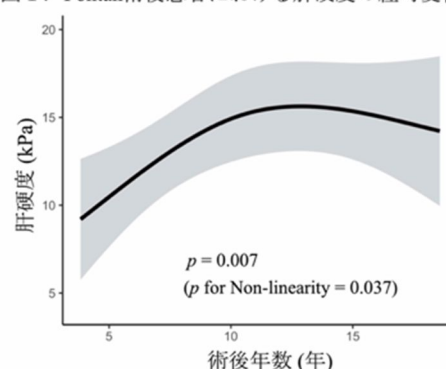
Fontan 術後患者に超音波エラストグラフィ (3.5 MHz M プローブを使用) を用いて肝硬度を測定し、肝硬変を示唆する肝硬度 (11kPa 以上) を呈する患者に対し肝生検を実施し、組織学的な肝線維化スコア (Congestive hepatic fibrosis score; CHFS) を評価した。CHFS では、線維化なしをスコア 0、中心帯の線維化をスコア 1、中心帯の線維化と軽度の門脈線維化をスコア 2A、中心帯の線維化と中程度の門脈線維化をスコア 2B、架橋形成をスコア 3、肝硬変をスコア 4、の 6 段階に分類した⁷。肝生検は原則的に経頸静脈的肝生検によって実施し、経頸静脈的経路での肝生検が困難な場合、超音波ガイド下での経皮的肝生検あるいは大腿静脈経由での肝生検を実施した。CHFS は肝病理を専門とする病理医 2 名によってスコア化し、そのスコアを肝臓病理を専門とする第 3 者の医師によって最終的に結論づける手法をとった。さらに、肝生検を実施した術後患者に心臓カテーテル検査を行い、中心静脈圧と門脈圧 (肝静脈圧較差) を測定した。また、肝線維化の評価に用いられる血液生化学的マーカー (M2BPGi、IV 型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸、APRI、FIB-4 index、FibroTest) の測定も行なった。

4. 研究成果

(1) Fontan 術後患者における肝硬度の経時的変化

まず、58 名の Fontan 術後患者 (年齢中央値 11.1 歳; 4.2-32.0 歳, 術後期間中央値 9.4 年; 1.3-18.7 年) に経時的に合計 168 回の肝硬度測定を実施した。肝硬度は術後年数と有意な関連性を示し、術後 10 年まで経時的に増加し、その後プラトーに達する傾向が明らかとなった (図 1)。

図 1. Fontan 術後患者における肝硬度の経時変化



(2) Fontan 術後患者における肝組織像

22 名 (年齢中央値 14.7 歳; 9.9-32.1 歳) の術後患者に肝生検を実施した。その結果、組織学的に肝硬変を呈していた例はなかったが、全例で中心静脈・類洞域を中心とする軽度 (CHFS 1) 以上の線維化が認められ (図 2 a, b), 中程度以上の線維化 (CHFS 2B 以上) も 54.5% にみられ (図 2 b)、高度な線維化 (CHFS 3 以上) は 27.3% に認められた。図 2 a はアザン染色による肝生検組織画像である。図 2 a の上段は術後 12 年の組織像であるが、中心静脈域の線維化 (青) と類洞の拡張がみられ、炎症細胞浸潤は認めない。図 2 a の下段は術後 17 年の組織像であり、架橋形成 (中心静脈域・門脈域) を認める。

(3) Fontan 術後患者における組織学的肝線維化と肝硬度との関連性

組織学的肝線維化スコアである CHFS と肝硬度との関連性を統計学的に解析した。図 3 に示すように、CHFS と肝硬度との間には有意な関連性はみられなかった。このことから、C 型慢性肝炎

図2. Fontan術後の肝生検組織所見.

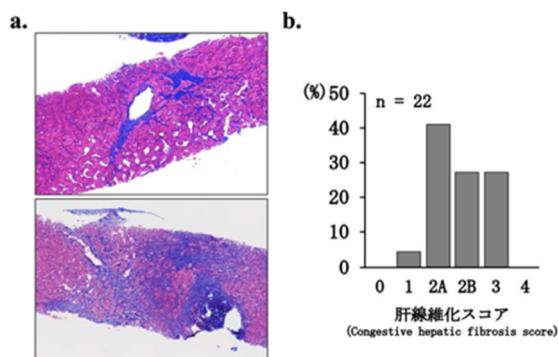
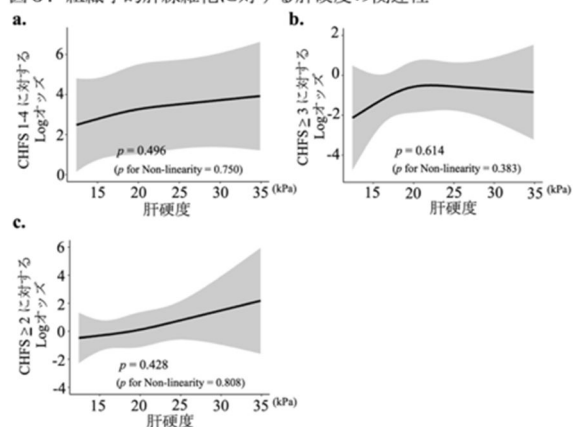


図3. 組織学的肝線維化に対する肝硬度の関連性



等で用いられる肝硬度の肝硬変を示唆するカットオフ値 (>11kPa) を用いて Fontan 術後患者を評価すると、肝硬変の過大評価につながることを示された。

(4) Fontan 術後患者における血行動態と肝硬度との関連性

心臓カテーテル検査と肝生検を行った 22 名の中心静脈圧は中央値 10.5 mmHg (5-17 mmHg) であり、門脈圧は中央値 2mmHg (1-17 mmHg) であった。22 名中 2 名が門脈圧亢進 (>5 mmHg) に該当した。肝硬度は中心静脈圧との関連性は認められなかったが (p=0.456)、門脈圧とは関連性を示す傾向が認められた (p=0.062)。このことから、肝硬度が組織学的肝線維化を反映しない理由として、門脈圧の影響を受けることが背景にあることが示唆された。

(5) Fontan 術後患者における血液生化学的線維化指標と組織学的肝線維化との関連性

現在日常診療で用いられている肝線維化指標である M2BPGi、IV 型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸、APRI、FIB-4 index、FibroTest について、Fontan 術後の組織学的肝線維化スコア (CHFS) との関連性について解析した。その結果、IV 型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸、APRI、FIB-4 index、FibroTest は CHFS とは有意な関連性は示さず、M2BPGi は CHFS とは逆 U 字型の関連性は示したものの臨床的に用いることのできる有意な関連性はなかった。そのため、Fontan 術後の肝線維化を的確に評価しうる指標はなく、今後 Fontan 術後に特化した肝線維化マーカーを探索する必要があると考えられた。

(6) Fontan 術後患者における術後年数と組織学的肝線維化との関連性

22 名の組織学的肝線維化スコアと術後年数との関連性について解析を行ったが、有意な関連性は得られなかった (p=0.613, p for Non-linearity=0.583)。

<引用文献>

- Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 26:240-248, 1971
- de Leval MR, Deanfield JE: Four decades of Fontan palliation. Nat Rev Cardiol 7:520-527, 2010
- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al: Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. Circulation. 115:163-72, 2007
- Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al: Fontan-Associated Liver Disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. J Am Coll Cardiol. 70:3173-3194, 2017
- Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G: Fontan-associated liver disease: A review. J Cardiol. 74:223-232, 2019
- Cho Y, Tokuhara D, Morikawa H, Kuwae Y, Hayashi E, Hirose M, Hamazaki T, Tanaka A, Kawamura T, Kawada N, Shintaku H. Transient Elastography-Based Liver Profiles in a Hospital-Based Pediatric Population in Japan. PLoS One. 2015;10(9):e0137239.
- Dai DF, Swanson PE, Krieger EV, Liou IW, Carithers RL, Yeh MM. Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. Mod Pathol 27:1552-1558, 2014

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Cho Y, Kabata D, Ehara E, Yamamoto A, Mizuochi T, Mushiake S, Kusano H, Kuwae Y, Suzuki T, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Amano-Teranishi Y, Kioka K, Jogo A, Isoura Y, Hamazaki T, Murakami Y, Tokuhara D.	4. 巻 51
2. 論文標題 Assessing liver stiffness with conventional cut-off values overestimates liver fibrosis staging in patients who received the Fontan procedure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 593-602
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13627	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 徳原大介, 江原英治, 趙有季, 山本晃, 磯浦喜晴, 義之愛子, 草野弘宣, 水落建輝, 桑江優子, 木岡清英, 村上洋介	4. 巻 82
2. 論文標題 Fontan-associated liver disease (FALD)を中心としたFontan術後消化器合併症における多科連携の重要性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 441-449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Daisuke Tokuhara, Yuki Cho.
2. 発表標題 Transient elastography (FibroScan): Usefulness and pitfalls for evaluating liver fibrosis and hepatic fat deposition in pediatric chronic liver diseases
3. 学会等名 4th Korean-Taiwan-Japan 2019 Joint Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙 有季、山本 晃、打田 佐和子、森川 浩安、磯浦 喜晴、徳原 大介
2. 発表標題 Fontan術後遠隔期の肝線維化評価における肝硬度および血液バイオマーカーの有用性の検討
3. 学会等名 第27回日本消化器関連学会週間(JDDW 2019 KOBE)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳原 大介、趙 有季、打田 佐和子
2. 発表標題 フォンタン術後の肝線維化評価における超音波エラストグラフィの有用性の検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会、大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 磯浦 喜晴、趙 有季、江原 英治、水落 建輝、虫明 聡太郎、川崎 有希、鈴木 嗣敏、村上 洋介、徳原 大介
2. 発表標題 Fontan術後の肝線維化評価に対する肝硬度及び血液生化学線維化マーカー測定の有用性の検討
3. 学会等名 第31回近畿小児科学会、大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tokuhara D, Isoura Y, Cho Y, Yamamoto A, Ehara E, Kawasaki Y, Suzuki T, Hamazaki T, Murakami Y.
2. 発表標題 Prevalence and Management of Gastric Varices Resulting from the Fontan Procedure.
3. 学会等名 2018 NASPGHAN annual meeting, Florida, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Cho Y, Tokuhara D, Ehara E, Yamamoto A, Mizuochi T, Mushiake S, Kusano H, Kawasaki Y, Suzuki T, Kabata D, Isoura Y, Hamazaki T, Murakami Y
2. 発表標題 Clinical significance of liver stiffness measurement by transient elastography after the Fontan procedure
3. 学会等名 2018 NASPGHAN annual meeting, Florida, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳原大介、趙有季
2. 発表標題 肝疾患における移行期医療 Fontan術後の移行期消化器病診療における多科連携の重要性
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯浦喜晴、趙有季、江原英治、濱崎考史、村上洋介、徳原大介
2. 発表標題 Fontan術後遠隔期における胃食道静脈瘤の発生率・予測因子・治療効果に関する検討
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 趙有季、徳原大介
2. 発表標題 健常小児の肝硬度基準値及び基準値に影響を与える因子の解析 国際共同研究によるメタアナリシス
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week 2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

従来の検査手法では評価が困難 Fontan術後に特異な肝線維化が生じることを明らかに
<https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2020/210307>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------