

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591757

研究課題名（和文） 門脈塞栓術後の機能的肝再生における胆汁酸の意義と臨床応用

研究課題名（英文） Significance of serum bile acid level to predict the effective functional hypertrophy of the nonembolized liver after portal vein embolization

研究代表者

別府 透 (BEPPU TORU)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70301372

研究成果の概要（和文）：ヒトにおける門脈塞栓術や肝切除後の肝再生への血中胆汁酸の関与は不明であった。本研究で、門脈塞栓術後 3 日目の胆汁酸増加量と肝再生の程度に正の相関関係を認めることを明らかにした ($r = 0.613$, $P < 0.005$)。さらに肝切除術後に胆汁の外瘻化を行わなかった群において血中胆汁酸は高値を推移し、肝再生量が有意に良好であった (129ml vs 39ml, $P < 0.05$)。以上より、術後早期の肝再生の予測因子として血中胆汁酸が有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The clinical association between serum bile acid level changes and liver hypertrophy in portal vein embolization (PVE) is unknown. We clarified that PVE increases the serum bile acid level in patients with effective liver hypertrophy and the increase on day 3 is a useful predictor of effective hypertrophy ($r = 0.613$, $P = 0.002$). Serum bile acid levels were significantly higher in non-external bile drainage group and the regenerated liver volume was significantly greater (129ml vs. 39ml, $P < 0.05$). Besides, serum bile acid level is a useful predictor of liver regeneration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：消化器外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学・肝臓外科学

キーワード：増殖因子、肝再生、肝細胞増殖因子（HGF）、肝萎縮、胆汁酸、門脈塞栓術、肝切除

1. 研究開始当初の背景

進行した肝細胞癌や肝転移症例では大量肝切除が必要となるが、肝硬変症合併例や多数回の化学療法、分子標的治療後の症例では

術後肝不全のリスクが高い。そのような場合には切除肝に対する術前門脈塞栓術を併用し、残肝の再生を促すことで良好な手術成績が得られるようになった。われわれの施設に

においても、拡大肝切除の適応拡大と安全性の確保のために、100 例以上の門脈塞栓術を行ってきた。しかし、門脈塞栓術を行った全例で短期間に必要十分な肝再生が得られるとは限らず、再生が不十分なために根治的な肝切除を断念する場合がある。門脈塞栓術後の肝再生に際しては同一肝内に萎縮肝が共存するために、肝再生が単独で起こる肝切除後とは異なり、門脈塞栓術後の肝再生のメカニズムについて不明な点が多い。

マウスにおける肝切除後の肝再生には胆汁酸を介したシグナルが重要であることが報告された (Science, 312: 233-6, 2006)。その報告では、肝切除後の胆汁酸の増加は残肝の肝再生を促進し、その受容体である核内受容体型転写因子 FXR (Farnesoid X receptor) のノックアウトマウスモデルにおいて肝切除後の肝再生が抑制されることが示された。しかし、ヒトにおける胆汁酸と肝再生の関連についての検討は門脈塞栓術後および肝切除後ともに施行されておらず、その関与は不明である。胆汁酸は元来、肝細胞にとって有毒であり肝臓においてコレステロールに代謝され、生体内でその濃度は厳密にコントロールされている。しかし、肝切除などによる機能的肝容積の低下による胆汁酸代謝の低下は、胆汁酸濃度の上昇を来し、その上昇が肝の受容体に肝機能の低下として伝達され、機能の低下を補うため肝再生の促進につながると考えられている。

われわれは ^{99m}Tc -GSA によるアジアロ SPECT と CT をコンピューター画面上で fusion し、CT 上の領域を指定することでその部分に対応した肝機能 (SPECT 値) が計測可能なアジアロ SPECT-CT fusion を開発した。新たに開発された解析ソフト (AZE virtual Place Lexus) を用いて、今まで不可能であった門脈塞栓術後の萎縮肝と再生肝の肝機能の個別評価が可能となった。非塞栓葉における肝体積率と機能的肝体積率の相関を肝右葉の門脈塞栓 15 例で解析し、門脈塞栓術前には回帰係数 1.00 と一致し、門脈塞栓術後には回帰係数 1.095 と、ほぼ 10% の差を認めることを確認した。

2. 研究の目的

ヒトにおいて、門脈塞栓術後や肝切除後の肝再生、機能的肝再生と血中胆汁酸や成長因子 (HGF、TGF- β) の関連について明らかにすること。

3. 研究の方法

ヒト門脈塞栓術や肝切除術前後における非塞栓葉での肝体積や機能的肝体積の増加

について CT volumetry やアジアロ SPECT-CT fusion を用いて測定し、同時に胆汁酸および増殖因子 (HGF、TGF- β) の血中における推移に関する prospective な検討を行う。

(1) ヒト門脈塞栓術前後における非塞栓葉、塞栓葉の肝体積および機能的体積を CT volumetry やアジアロ SPECT-CT fusion を用いて計測する (J Gastroenterol Hepatol, 2007)。

(2) ヒト門脈塞栓術後の血中胆汁酸および肝細胞増殖因子 (HGF) の経時的推移に関する検討: ヒト門脈塞栓術前後において血清を採取し、分注した後 -80°C で解析まで保存する。血清は門脈塞栓術前、8h 後、1d 後、3d 後、5d 後、7d 後、14d 後で行う。血清濃度の解析は ELISA 法で行う。

4. 研究成果

(1) ヒト門脈塞栓術後の血中胆汁酸および肝細胞増殖因子 (HGF) の経時的推移に関する検討: ヒト門脈塞栓術後に胆汁酸は day3 以降に統計学的に有意に上昇する。血清 HGF は門脈塞栓術後早期 (8h) から上昇し、day1 で peak に達しその後徐々に減少する。血清 HGF は門脈塞栓術後早期 (8h) から上昇し、day1 で peak に達しその後徐々に減少する胆汁酸の推移を非塞栓葉再生率 30% で分けると、再生が良好な群では胆汁酸の増加が認められるのに対して、再生が不良な群では胆汁酸の増加が認められない。これらの結果は胆汁酸の増加が門脈塞栓術後の肝再生に関与していることを示唆した。術後早期 (3 日目) の胆汁酸増加量と肝再生の程度には正の相関関係を認めた ($r = 0.613$, $P = 0.002$)。

(2) 肝切除例における血清胆汁酸濃度と肝再生に関する研究: 右肝または左肝切除を施行した 52 例中、術後に胆嚢管チューブ (C-tube) を留置した群 (30 例) としなかった群 (22 例) で検討を行った。血清保存は肝切除術前、8h 後、1d 後、3d 後、5d 後、7d 後、14d 後で行った。血清を採取し、分注した後 -80°C で解析まで保存し、血清濃度の解析は ELISA 法で行った。

① 術後 3 日目の血清胆汁酸濃度をみると外瘻化した群では $2.2 \pm 4.0 \mu\text{mol/L}$ に対して外瘻化しなかった群では平均 $12.4 \pm 13.1 \mu\text{mol/L}$ と外瘻化しなかった群で有意 ($p < 0.01$) に高値であった。

② 肝再生を一週間後の CT Volumetry を用いた肝容積の増大量でみると、外瘻化した群で平均 39mL に対して外瘻化しなかった群では 129mL と、外瘻化をしなかった群において肝再生量が有意に高値 ($p < 0.05$) であった。

③ 肝再生を一週間後の CT Volumetry を用いた肝容積の増大率でみると、外瘻化した群で平均 $12.5 \pm 23.7\%$ に対して外瘻化しなかつ

た群では 23.9 ± 27.8%と、外瘻化をしなかった群において肝再生率が有意に高値 (p<0.05)であった。

以上のように、ヒトの門脈塞栓術後の肝再生と血中胆汁酸濃度や増殖因子 (HGF、TGF-β) の推移について prospective な検討を行い、その関連性を初めて明らかにした。さらに肝切除術後に胆汁の外瘻化を行わなかった群において、肝再生が良好であり、術後早期の肝再生の予測因子として術後早期 (POD3)の血清胆汁酸濃度が有用であることを示した。

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 7 件)

① Okabe K, Beppu T, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Komori H, Horino K, Sugiyama S, Ishiko T, Takamori H, Yamanaka T, Baba H: Portal vein embolization can prevent intrahepatic metastases to non-embolized liver. Hepato-Gastroenterol 査読有 2012; 59: 538-41.

② Beppu T, Hayashi H, Okabe H, Masuda T, Mima K, Sugiyama S, Horino K, Otao R, Chikamoto A, Doi K, Ishiko T, Takamori H, Yoshida M, Shiraishi S, Yamashita Y, Baba H: Liver Functional Volumetry for Portal Vein Embolization Using a Newly-Developed ^{99m}Tc-Galactosyl Human Serum Albumin Scintigraphy SPECT-Computed Tomography Fusion System. J Gastroenterol 査読有 2011; 46(7): 938-43.

③ Okabe H, Beppu T, Ishiko T, Masuda T, Hasyashi H, Otao R, Hasta H, Okabe K, Sugiyama S, Baba H: Preoperative portal vein embolization (PVE) for patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival. J Surg Oncol 査読有 2011 Nov 1;104(6):641-6.

④ Beppu T, Iwatsuki M, Okabe H, Okabe K, Masuda T, Hayashi H, Sugiyama S, Horino K, Komori H, Hayashi N, Takamori H, Ishiko T, Baba H: A new approach to percutaneous transhepatic portal embolization using ethanolamine oleate iopamidol. J Gastroenterol 査読有 45:211-217, 2010

⑤ Hayashi H, Beppu T, Sugita H, Horino K, Masuda T, Okabe H, Takamori H, Baba H: Serum HGF and TGF-β1 levels after right

portal vein embolization. Hepatol Res 査読有 40: 311-317, 2010

⑥ 別府 透、林 洋光、岡部弘尚、増田稔郎、太田尾 龍、近本 亮、石河隆敏、高森啓史、馬場秀夫、白石慎哉、吉田守克、山下康行: アシアロ SPECT/CT 融合画像による分肝機能評価 消化器内科 50: 443-446, 2010 査読無

⑦ Hayashi H, Beppu T, Sugita H, Horino K, Komori H, Masuda T, Okabe H, Takamori H, Baba H: Increase in the serum bile acid level predicts the effective hypertrophy of the nonembolized hepatic lobe after right portal vein embolization. World J Surg 査読有 33: 1933-40, 2009

[学会発表] (計 5 件)

① Toru Beppu, Hideo Baba, et al. Preoperative portal vein embolization (PVE) can improve disease-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. International Surgical Week 2011, Aug. 31, 2011, Pacifico Yokohama, Japan.

② 林 洋光、別府 透、馬場秀夫他、門脈塞栓術前後における血清HGF、TGF-β1の推移の臨床的意義。第64回日本消化器外科学会総会、2009年7月17日、大阪 大阪国際会議場

③ 太田尾 龍、別府 透、馬場秀夫他、肝切除後の肝再生予測因子としての血清胆汁酸測定の意義。第65回日本消化器外科学会総会、2010年7月14日、海峡メッセ下関、下関市民会館 (山口)

④ 林 洋光、別府 透、馬場秀夫他、右門脈塞栓術後の血清胆汁酸濃度のモニタリングは左葉の肝再生の予測に有用である。第45回日本肝臓学会総会、2009年6月4日、兵庫 神戸ポートピアホテル

⑤ 太田尾 龍、別府 透、馬場秀夫他、肝切除後における胆汁外瘻化が肝再生を阻害する。第109回日本外科学会、2009年4月4日、福岡、福岡国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

別府 透 (BEPPU TORU)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 70301372

(2)研究分担者

堀野 敬 (HORINO KEI)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：60452900

馬場 秀夫 (BABA HIDEO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：20240905