

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17035

研究課題名(和文) Fontan関連肝疾患の線維化進展因子ならびに肝発癌因子の同定

研究課題名(英文) Identification of risk factors of development of liver fibrosis and liver tumors in Fontan-associated liver disease

研究代表者

佐川 孝臣 (Sagawa, Takaomi)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：80867929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：154人のFALDのうち、肝癌(HCC)は、15人(9.7%)に診断されました(年齢の中央値34歳)。FALD-HCC患者は、多脾症と食道静脈瘤の発生率が高率で、ヒアルロン酸(HA, $p = 0.04$)とFIB-4 index ($p = 0.02$)、総ビリルビン値(T-BIL, $p = 0.07$)、末期肝疾患モデルスコア(MELD-XI, $p = 0.06$)は高値でした。T-BIL値 2.2mg/dL、HA値 55.5ng/mL、MELD-XIスコア 18.7の患者はHCCのリスクが高く、予後不良でした。多脾症の合併とMELD-XI高値がFALD-HCCの独立リスク因子でした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多脾の合併とMELD-XIスコア高値例は、FALD患者においてHCC発症と死亡を予測する可能性があると考えられ、FALDの非侵襲的な肝線維化マーカーを用いて、肝腫瘍発症のリスク患者の絞り込みが可能となると考えられます。また、中心静脈圧を下げるなどの治療介入により肝疾患の進行や肝発癌が抑止できるか、今後さらに検討する必要があります。

研究成果の概要(英文)：The progression of liver disease due to hepatic congestion, known as FALD, after Fontan surgery. Total 154 patients (66 men, 42.9%) developed liver disease after Fontan procedures. HCC was diagnosed in 15 (9.7%) at a median age of 34 years (range, 21-45 years). Compared with non-HCC patients, FALD-HCC patients exhibited higher incidences of polysplenia and esophageal varices. The hyaluronic acid (HA) level ($p = 0.04$) and the fibrosis-4 index ($p = 0.02$) were significantly higher; the total bilirubin (T-BIL) level ($p = 0.07$) and the model for end-stage liver disease score (MELD-XI, $p = 0.06$) tended to be higher in FALD-HCC patients. Patients with T-BIL levels 2.2 mg/dL, HA levels 55.5 ng/mL, and MELD-XI scores 18.7 were at high risk of HCC, a generally poor prognosis, and both polysplenia and esophageal varices. The complication of polysplenia (HR: 10.915) and a higher MELD-XI score (HR: 1.148, both $p < 0.01$) were independent risk factors for FALD-HCC.

研究分野：消化器内科

キーワード：フォンタン関連肝疾患 肝腫瘍 肝線維化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Fontan 手術は先天性心疾患に対する心臓の修復手術で、様々な術式の改変により長期生存が可能となりました。一方、長期の高い肝静脈圧によるうっ血と低酸素症の影響で Fontan associated liver disease (FALD) として報告される肝障害や肝腫瘍を合併することが問題となっています。肝障害では肝酵素 (AST、ALT) の上昇を伴わないことが多く、総ビリルビンや γ -GTP の軽度上昇を認める以外特異所見がありません。現在、診断基準が確立されておらず、診断が困難なこともあります。肝疾患診療では、肝線維化の程度の正確な診断は、予後や合併疾患の推定のために極めて重要です。線維化診断は肝生検がゴールドスタンダードですが、抗凝固・血栓薬の内服や低心機能、合併する奇形などにより施行が困難なことも多いため、非侵襲的なマーカーの探索が望まれます。肝線維化の血清マーカーとしては、一般に血液中のヒアルロン酸 (HA)、IV 型コラーゲン-7S、プロコラーゲン III ペプチド (P-III-P) が用いられてきましたが、FALD での検討は十分ではありません。また、肝酵素値や血小板数から推定する Fibrosis-4 (FIB-4) index [年齢 (歳) \times AST (U/L) / [血小板数 (10^9 /L) \times ALT1/2 (U/L)]、Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) ($100 \times$ (AST /AST の正常上限) /血小板数 [10^9 /L]) の有用性も検討する必要があります。肝腫瘍に関しては、良性腫瘍 [限局性結節性過形成 (FNH) および肝細胞腺腫] に加え、肝細胞癌 (HCC) の合併が報告されています。全国調査では、肝硬変または HCC が 31 / 2,700 例 (1.15%) に報告されました。

2. 研究の目的

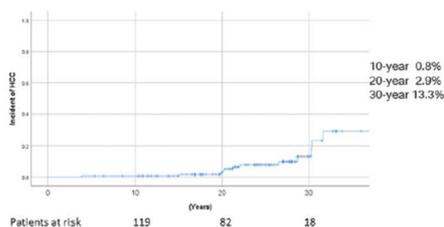
我々は、Fontan 術後に発症する FALD の発症年齢、経過、心機能などの臨床像を明らかにすることを目的として検討を行いました。さらに、FALD での肝線維化進行を反映する非侵襲的な線維化マーカーの探索、HCC の発症頻度と特徴を検討し、そのリスク因子の同定を目指して研究を行いました。

3. 研究の方法

今回我々は、Fontan 術後患者の血清を遠心分離・抽出し、HA、IV 型コラーゲン-7S、P-III-P、M2BPGi (Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体) の測定を行うとともに、ワルファリン内服の影響を考慮し PT-INR を除いた末期肝疾患モデルスコア (MELD-XI スコア) と肝生検や肝切除で得られた肝組織の線維化との相関を検討しました。さらに、HCC の合併の有無により、臨床像を比較し、HCC 発症のリスク因子を多変量解析で検討致しました。

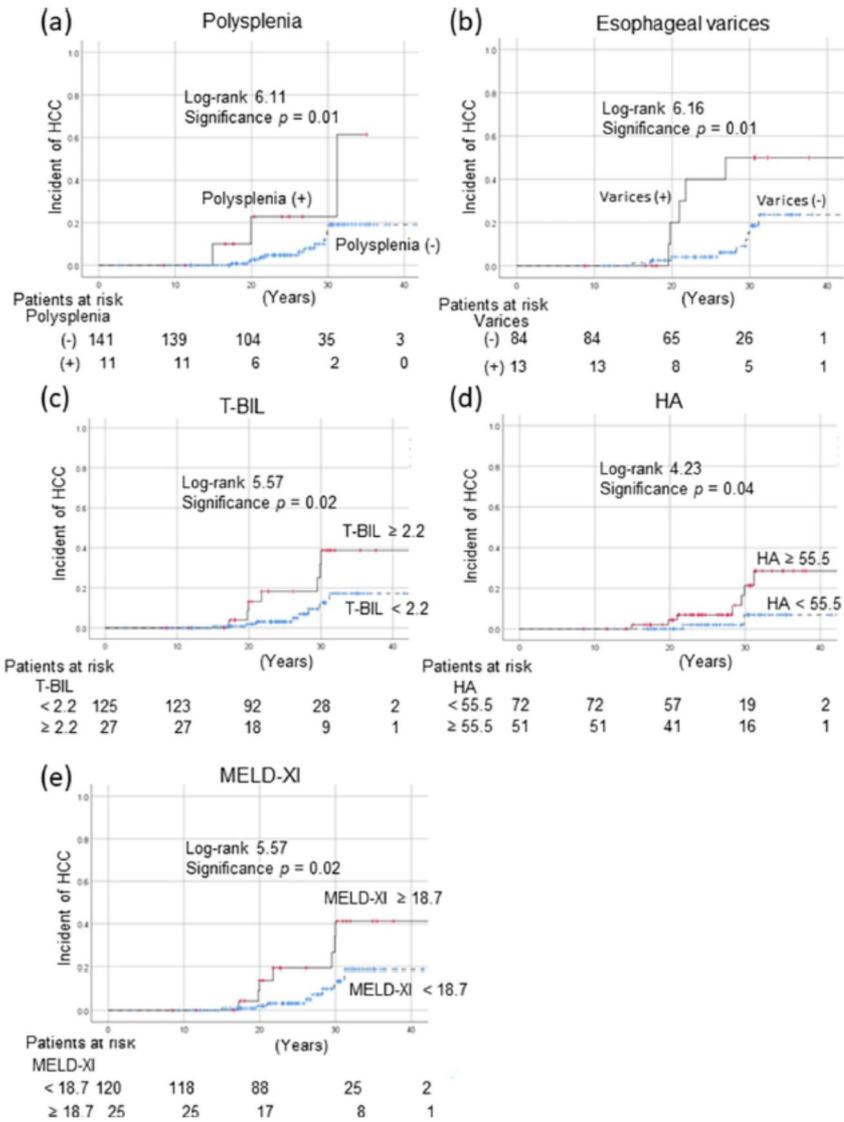
4. 研究成果

当院で 1972 ~ 2019 年に Fontan 術を施行され患者のうち、122 例が FALD の診断となりました。肝生検施行 25 例の軽度線維化例 (F0-2) 9 例と高度線維化 (F3-4) 16 例の比較では、線維化高度例で血小板が低い傾向を認めました。肝硬変例の推定は ROC 分析では血小板が優れ、 18.0 万/ μ L が閾値として抽出されました。HCC 発生率は、Fontan 術後 10 年では 0.8%、20 年では 2.9% でした。肝腫瘍は通常、高エコー、多血性であり、主に肝辺縁に発症することが分かりました。発癌例では C 形肝炎ウイルス感染者が非 HCC 例と比べて高率でした。



さらに、154 例 (男性 66 人、42.9%) の FALD を対象として検討すると、HCC は 15 例 (9.7%) に診断されました。発癌の年齢の中央値 34 歳 (21 ~ 45 歳) でした。FALD-HCC 患者は、非 HCC 患者と比較して、多脾症と食道静脈瘤の合併率が高いことが示されました。HCC 発症時、HA ($p = 0.04$) と FIB-4 index ($p = 0.02$) は、FALD-HCC 患者で非 HCC 患者より有意に高く、総ビリルビン値 (T-BIL, $p = 0.07$) と MELD-XI ($p = 0.06$) は FALD-HCC 患者で高い傾向でした。Fontan 術後約 20 年以内に死亡した患者は 10 例であり (生存率、96.9%) T-BIL 値 2.2 mg/dL、HA 値 55.5 ng/mL、MELD-XI スコア 18.7 の患者は HCC のリスクが高く、一般に予後不良でした。Cox 回帰分析では、多脾症の合併 [ハザード比 (HR): 10.915] と MELD-XI スコア高値 (HR: 1.148 、

いずれも $p < 0.01$) が FALD-HCC の独立したリスク因子でした。多脾の合併と MELD-XI スコアは、FALD 患者における HCC 発症と死亡を予測する可能性があると考えられます。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kogiso T, Sagawa T, Tani ai M, Shimada E, Inai K, Shinohara T, Tokushige K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Risk factors for Fontan-associated hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0270230.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0270230. eCollection 2022.	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 Sagawa T, Kogiso T, Ito T, Yasuda H, Katoh N, Yoshinaga T, Yazaki M, Kato T, Omori A, Kotera Y, Egawa H, Yamamoto M, Tokushige K.	4. 巻 53
2. 論文標題 Hereditary Apolipoprotein A-1 Amyloidosis With Glu34Lys Mutation Treated by Liver Transplantation: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 1327, 1332
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.transproceed.2020.11.012. Epub 2021 Feb 9.	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 Ogasawara Y, Kogiso T, Sagawa T, Kodama K, Tani ai M, Numajiri H, Sakurai H, Tokushige K.	4. 巻 13
2. 論文標題 A case of Fontan-related hepatocellular carcinoma successfully treated with proton beam therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 73-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12328-019-01010-9.	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 該当する
1. 著者名 Sagawa T, Kogiso T, Sugiyama H, Hashimoto E, Yamamoto M, Tokushige K.	4. 巻 50
2. 論文標題 Characteristics of hepatocellular carcinoma arising from Fontan-associated liver disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 853-862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13500.	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 該当する

1. 著者名 Kogiso T, Tokushige K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 21742-21756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78840-y.	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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 佐川孝臣, 谷合麻紀子, 徳重克年
2. 発表標題 当院における肝硬変の肺合併症
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐川孝臣, 小木曾智美, 児玉和久, 谷合麻紀子, 徳重克年
2. 発表標題 Fontan関連肝疾患に起因する肝細胞癌の検討
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020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

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