

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08030

研究課題名(和文) 骨格筋と新たな組織診断によるフォンタン術後肝合併症の予後不良因子のスクリーニング

研究課題名(英文) Screening of poor prognostic factors for hepatic complications after Fontan surgery using skeletal muscle and new tissue diagnostics

研究代表者

小泉 洋平 (Yohei, Koizumi)

愛媛大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60596815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：今回我々はFALDとサルコペニアの関連を明らかにすることを目的とした。サルコペニアと診断した症例の骨格筋量中央値は、男性 7.12 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> : 5.89 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性 5.42 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> : 4.05 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (コントロール：FALD)とFALD群の方が有意に低値であった(P<0.001)。骨格筋量は年齢、NYHA機能分類、血清クレアチニンと相関していた(P<0.001)。Fontan循環不全に関連する因子を多変量解析で検討し、NYHA機能分類3、BNP、骨格筋量が予測因子であった。VCTEを用いた肝硬度値はサルコペニア群の方が有意に高値であった(P=0.0014)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性心疾患に対するFontan術を施行された後に、遠隔期肝合併症(FALD)としてうっ血肝から肝硬変に進展し、肝癌を発症する症例がある。成人肝硬変症例の生命予後には骨格筋量低下(サルコペニア)が危険因子であることが知られているが、サルコペニアがFALDにおいても予後因子になるかは過去に報告が無い。今回の我々の検討の結果、サルコペニアはFontan循環不全の予測因子であり、FALDによる肝線維化進展のリスク因子となると考えられた。骨格筋量の評価は、Fontan循環における多臓器不全の包括的なスクリーニングツールとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to clarify the association between FALD and sarcopenia. The median skeletal muscle mass of patients diagnosed with sarcopenia was 7.12 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> : 5.89 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> in men and 5.42 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> : 4.05 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> in women (control: FALD), which was significantly lower in the FALD group (P<0.001). Skeletal muscle mass correlated with age, NYHA functional class, and serum creatinine (P<0.001). (P=0.0014).

研究分野：Liver cirrhosis

キーワード：FALD サルコペニア Elastography

### 1. 研究開始当初の背景

心奇形(単心室等)に対する Fontan 術を施行された後に、5~10 年の経過で約 50% がうっ血肝から肝硬変に進展し、中には肝癌を発症する症例がある。この、Fontan 術後の肝合併症(FALD, Fontan associated liver disease)は循環器外科と肝臓内科との狭間に存在するために、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝癌へ進行した状態で発見される場合が多い。FALD の病態は多彩で、肝線維化の進行が急速に進行する症例と緩徐な症例の判別、発癌の有無の判別は生命予後に関連するが、その診断方法は確立されていないという学術的「問い」がある。

FALD の病態評価には肝線維化の評価が重要である。しかし、肝生検には出血のリスクがあり、抗凝固剤を使用している症例が多い FALD 症例における非侵襲的診断方法の確立が必要である。申請者らの Elastography を用いた予備的研究では、FALD による肝硬変症例は肝硬度値が上昇していた。加えて、FALD の病態進行リスク因子は不明である。肝硬変の予後不良因子である骨格筋量低下(サルコペニア)と FALD の関連は過去に報告が無い。骨格筋量を解析することで、FALD の肝線維化進展と病態経過にサルコペニアが関与することを明らかになる可能性がある。

### 2. 研究の目的

FALD 症例において肝線維化とサルコペニアが増悪因子を、組織学的因子と骨格筋の面から明らかにする。また、サルコペニアのリスク因子を Elastography を用いて非侵襲的に予測可能か検討する。

### 3. 研究の方法

FALD 症例を対象に検討を行う。全例に Elastography 測定、肝生検、骨格筋定量を行う。FALD 症例の肝硬度と組織学的因子、心臓カテーテル検査で得られた心係数や右房圧等のパラメータとの相関を調べ、FALD の進展・発癌を Elastography を用いて非侵襲的に予測可能かを明らかにする。

### 4. 研究成果

Fontan 術後症例と年齢をマッチさせた成人コントロール群を対象としてサルコペニアの検討を行った。サルコペニアの診断は日本肝臓学会の判定基準を、骨格筋量は腰椎 L3 レベルの Psoas muscle index を用いて測定し、2 次性サルコペニアを評価した。Fontan 循環不全を死亡、入院加療、利尿薬の増量が必要な心不全症状のいずれかと定義した。FALD 症例の骨格筋量中央値は、男性  $7.12 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  :  $5.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $5.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  :  $4.05 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (コントロール:FALD)と男女ともに FALD 群の方が有意に低値であった( $P<0.001$ )。FALD 男性例では骨格筋量は NYHA 機能分類と相関が、FALD 女性例では骨格筋量は、年齢、NYHA 機能分類、および血清クレアチンと相関していた( $P<0.001$ )。Fontan 循環不全に関連する因子を多変量 Cox ハザード解析で検討したところ、NYHA 機能分類 3, BNP, 骨格筋量が予測因子であった。また、40 例中 2 例の心不全による死亡例がみられ、2 例ともサルコペニアの診断に合致していた。また、VCTE を用いた肝硬度値はサルコペニア群  $21.5 \text{ kPa}$ 、非サルコペニア群  $13.2 \text{ kPa}$  とサルコペニア群の方が有意に高値であった( $P=0.0014$ )。これらの結果から、サルコペニアは Fontan 循環不全の予測因子であり、FALD による肝線維化進展のリスク因子となると考えられた。骨格筋量の評価は、Fontan 循環における多臓器不全の包括的なスクリーニングツールとなる可能性がある。

本研究成果をもとに、2023年6月15日～16日に開催された第59回日本肝臓学会総会「ワークショップ 13 肝疾患におけるサルコペニア診断と栄養・運動介入の課題」にて「Fontan術後肝合併症における2次性サルコペニアとFontan循環不全の評価」と題して発表を行った。また、2024年6月5日～8日にイタリアで開催された欧州肝臓学会、The EASL Congress 2024にて「Evaluation of Secondary Sarcopenia and Fontan Circulatory Failure in Post-Fontan Procedure Hepatic Complications」と「Evaluation of Routine Outpatient Assessment Methods for Post-Fontan Procedure Liver Complications」と題して発表を行った。これらの成果は今後論文化していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小泉洋平、廣岡昌史、日浅陽一
2. 発表標題 Fontan術後肝合併症における2次性サルコペニアとFontan循環不全の評価
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小泉洋平、廣岡昌史、日浅陽一
2. 発表標題 FALD scoreを用いたFontan術後肝合併症とFailing fontan循環動態の評価
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中谷康輔、小泉洋平、廣岡昌史、矢野怜、盛田真、岡崎雄貴、砂金光太郎、今井祐輔、中村由子、渡辺崇夫、吉田理、徳本良雄、竹下英次、阿部雅則、日浅陽一
2. 発表標題 腹腔鏡下肝切除術を施行しえたFontan術後肝合併症に伴う肝細胞癌の1例
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yohei Koizumi, Masashi Hirooka, Yoshiko Nakamura, Ryo Yano, Makoto Morita, Yuki Okazaki, Yuusuke Imai, Takao Watanabe, Osamu Yoshida, Yoshio Tokumoto, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Evaluation of Secondary Sarcopenia and Fontan Circulatory Failure in Post-Fontan Procedure Hepatic Complications
3. 学会等名 The EASL Congress 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yohei Koizumi, Masashi Hirooka, Yoshiko Nakamura, Ryo Yano, Makoto Morita, Yuki Okazaki, Yuusuke Imai, Takao Watanabe, Osamu Yoshida, Yoshio Tokumoto, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Evaluation of Routine Outpatient Assessment Methods for Post-Fontan Procedure Liver Complications
3. 学会等名 The EASL Congress 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024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
---------	---------