

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25年6月25日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591376

研究課題名（和文） 胃静脈瘤に対するB-RTO後の肝機能改善のメカニズムの解明

研究課題名（英文） Elucidation of the mechanism of improvement of liver function after B-RTO for gastric varices

研究代表者

廣田 省三 (HIROTA SHOZO)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20181216

研究成果の概要（和文）：線維化した硬変肝が胃静脈瘤などの短絡路をB-RTOによる閉塞によりどのように変化するかを検討した。超音波エラストグラフィによる肝臓の弾性率(LF Index)と肝体積、肝予備能、肝線維化マーカーの変化との関係を20例で調べた。肝予備能改善例は、B-RTO後1ヶ月において50%にみられ、LF Indexは80%で1ヶ月後に有意に減少した。以上から門脈血流増加に伴ううっ血肝ないしは肝細胞数の増加を反映しているものと推察された。

研究成果の概要（英文）：The mechanism of improvement of liver function after the shunt occlusion treatment was evaluated. We investigated the change of liver volume and change of hardness of the liver before and after shunt occlusion in 20 patients. Improvement of liver function was found in 10 of 20 patients. LF index of tissue elastography decreased in 16 of 20 patients. In conclusion, increase of the liver cell or congestive change of sinusoid after increase of hepatopetal liver flow.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：インターベンショナルラジオロジー（IVR）、肝硬変

1. 研究開始当初の背景

肝硬変は、慢性肝障害が進行し、非可逆性となった病態である。肝細胞障害による肝機能の低下がみられ、その結果、門脈圧亢進症をきたし、種々の合併症を生ずる。近年は、食道胃静脈瘤を中心に合併症に対する治療法が著しく進歩し、予後が改善されている。胃静脈瘤に対して行われるバルーン下逆行性経静脈的塞栓術（B-RTO）は、1991年に金川らが開発した治療法であり、現在、本邦

で広く普及している。我々の施設においても1992年以降、B-RTOを積極的に行い、2009年3月までの症例数が250例を超えた。B-RTOは、胃静脈瘤に対して有効であるのみならず、シャント路を閉鎖することによって門脈への有効肝血流量が増加し、肝予備能が改善する症例が多くみられることがわかってきた。さらに、B-RTO後の肝体積の増加および肝予備能の改善例も約半数でみられることを報告してきた。しかし、この肝機

能の改善が、肝小葉の構築の改善を伴い、線維化が緩和されるかについては、明らかにされていない。肝生検などの病理学的検討と、線維化マーカーの変化で、肝機能の改善を示す必要がある。しかし、肝硬変の診断は、腹腔鏡による肉眼的所見と同時に行う肝生検が必要であるが、侵襲的であるためにすべての患者で行うには非現実的である。そこで、非侵襲的画像検査のひとつである超音波装置を用いて、組織の硬さをリアルタイムで測定できるエラストグラフを用い肝の硬度を測定し、肝硬変の程度の評価に使用して、B-RTO後の肝の形態的变化の検討に用いる。B-RTO後のエラストグラフィーによる評価はされていない。

現在日本では、非侵襲的に肝線維化を評価する方法の一つとして肝線維化マーカーが利用されている。主としてヒアルロン酸、IV型コラーゲンあるいは7Sドメイン、III型プロコラーゲンペプチドが臨床応用されている。ヒアルロン酸は、肝類洞の毛細血管化によりヒアルロン酸の処理低下と産生増加を反映し、いわゆる類洞内皮細胞機能の指標である。IV型コラーゲンおよび7Sドメインは、基底膜の構成成分であり、線維化の程度を反映する。III型プロコラーゲンペプチドは、活動性線維増生の指標である。これらのマーカーを計測することによって、B-RTO前後における肝臓の線維化の状態を非侵襲的に評価することができる。

本研究において我々は、肝硬変の合併症である静脈瘤の治療に加え、肝硬変そのものの治療の可能性を検証するため、B-RTO前後における肝硬変の状態をエラストグラフィーによる肝硬度の変化、生検像の変化、肝体積の変化、肝機能の変化、肝線維化マーカーの変化、とそれの関係について検討する。B-RTO後に肝硬変が改善するメカニズムを総合的に解明したい。

2. 研究の目的

肝硬変に伴う胃静脈瘤や腸間膜静脈大循環シャントを閉塞させる経カテーテル治療（B-RTO等）後に、遠肝性に向かっていたシャント血流が求肝性に戻り肝機能が改善し、硬変肝の体積が増すことを報告してきた。線維化した硬変肝がどのように変化し硬度を和らげ体積を増すかは、未だ解明されていない。そこで、硬度測定装置である超音波エラストグラフィーによる肝硬度の変化と病理組織、線維化マーカー、肝予備能などデータの関連を検討し、B-RTOによるシャント閉塞後の肝機能改善と肝の線維化改善のメカニズムを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

胃静脈瘤患者に、B-RTOを施行し、前後

で予備能の変化、エラストグラフィの変化、肝組織の変化、線維化マーカーの変化、体積、血行動態などの因子を計測し、相互の関連を統計学的に解析し、門脈圧亢進症におけるシャント路閉塞による肝硬変の改善を検討する。

平成22年度はエラストグラフィの臨床的評価を確立し、B-RTO前後の肝予備能、線維化マーカー、体積を中心に検討する。

平成22年度

(1) 胃静脈瘤患者に対するB-RTOの実施（廣田、前田、山本）

破裂危険を有する孤立性胃静脈瘤に対して、7Fシースを大腿静脈経路で挿入後、6Fバルーンカテーテルを胃腎短絡路内に挿入し、シャントをバルーン閉塞した後、超選択的にマイクロカテーテルを胃静脈瘤内に進め、硬化剤であるEthanolamine Oleate (EOI)を静脈瘤内に注入し、数時間留置し、静脈瘤を硬化する。

(2) B-RTO前後の肝予備能の変化の検討（小林、前田）

血清アルブミン、ChE、ICGの測定をB-RTO前後に経時的に行いその変動を調べる。

(3) B-RTO前後の肝エラストグラフィーの変化（小林、前田、加古）

肝エラストグラフィーを術前、術後1週、4週、8週、12週と測定し、その変化を検討する。

(4) B-RTO後の線維化マーカーの変化の検討（小林、前田）

P III P、4型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、ZTTなどの肝線維化マーカーの測定をB-RTO前後に経時的に行いその変動を調べる。

(5) B-RTO後のCT上の体積の変化の検討（小林、山本）

CT上で、肝体積を正確に測定し、B-RTO前後に経時的にその変動を調べる。

平成23年以降

(1) 胃静脈瘤患者に対するB-RTOの実施（廣田、前田、山本）

破裂危険を有する孤立性胃静脈瘤に対して、7Fシースを大腿静脈経路で挿入後、6Fバルーンカテーテルを胃腎短絡路内に挿入し、シャントをバルーン閉塞した後、超選択的にマイクロカテーテルを胃静脈瘤内に進め、硬化剤であるEthanolamine Oleate (EOI)を静脈瘤内に注入し、数時間留置し、静脈瘤を硬化する。

(2) B-RTO前後の肝予備能の変化の検討（小林、前田）

血清アルブミン、ChE、ICGの測定をB-RTO前後に経時的に行いその変動を調べる。

(3) B-RTO前後の肝エラストグラフィーの変化（小林、前田）

肝エラストグラフィを術前、術後 1 週、4 週、8 週、12 週と測定し、その変化を検討する。

(4) B-RTO 前後の肝組織の変化 (小林)

B-RTO 前と後 8 週に、肝生検を施行し、組織学的変化を調べる。

(5) B-RTO 後の線維化マーカーの変化の検討 (小林、前田)

P III P、4 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、ZTT などの肝線維化マーカーの測定を B-RTO 前後に経時的に行いその変動を調べる。

(6) B-RTO 後の CT 上の体積の変化の検討 (小林、山本)

CT 上で、肝体積を正確に測定し、B-RTO 前後に経時的にその変動を調べる。

(7) B-RTO 後の血行動態の変化の検討 (廣田、小林)

超音波ドップラー、CT アンギオ、MR アンギオ、血管造影、門脈流速測定などにより、B-RTO 前後での血行動態の変化、特に求肝性血流の増加、肝内門脈末梢抵抗を調べ、予備能との比較検討を行う。

(8) 肝腫瘍併存患者の腫瘍と予備能の関連 (廣田、小林)

ウイルス性肝炎、肝硬変の場合、併存肝癌の発生と治療、B-RTO との関連を調べる。

(9) 傍臍静脈・腸間膜下大静脈シャント・脾腎短絡等シャント路の閉塞方法の検討 (廣田、前田、石蔵)

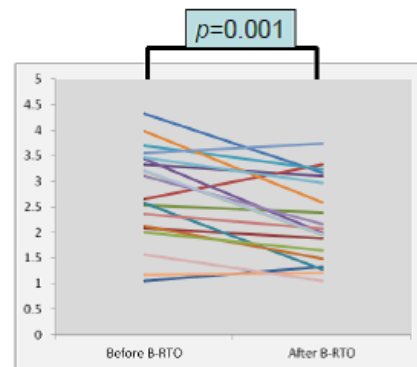
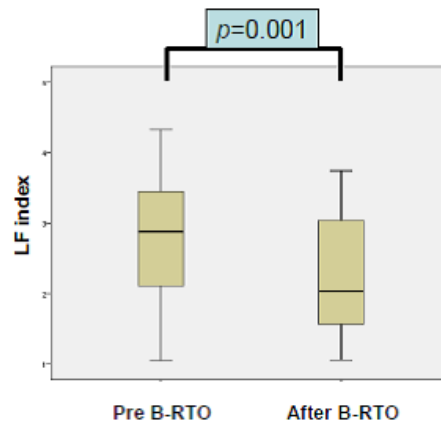
さらに、胃腎短絡を閉鎖する B-RTO 以外に、他のシャント路の閉鎖の技術的可能性を検討し、また、肝予備能への影響を調べる。

4. 研究成果

(1) 2011 年 3 月から 2012 年 12 月まで胃静脈瘤あるいは肝性脳症に対する治療として B-RTO を中心に経皮的短絡路閉鎖術を行った 20 例 (男性 11 例、女性 9 例、年齢 52~82 才、平均 69.5 才)。疾患の内訳は胃静脈瘤 15 例、肝性脳症を伴う門脈大循環短絡 5 例。背景疾患はウイルス性 14 例、アルコール性 5 例、不明 1 例。肝機能は Child-Pugh A、B、C : 8、10、2 例であった。全例で B-RTO を施行した。超音波エラストグラフィは、HITACHI EUB7500 を使用し、探触子は EUP-L52 を用い、右肋間より肝右葉を観察、得られたパラメータから Liver Fibrosis index (LF Index) を算出した。LF Index は B-RTO 施行前、1 ヶ月後に計測し、各々 4 回ずつ測定し、平均値を比較した。また、肝線維化マーカー、肝機能、肝体積の変化についても検討した。

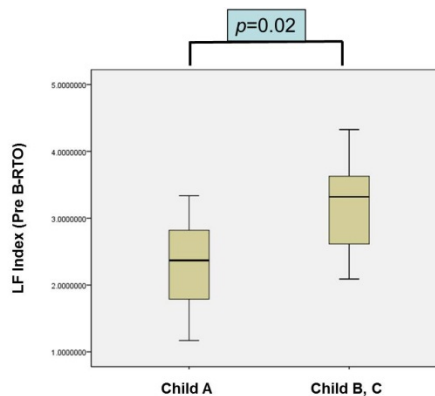
(2) B-RTO 前後の LF index の変化

LF index は、20 例中 16 例 (80%) で低下した。

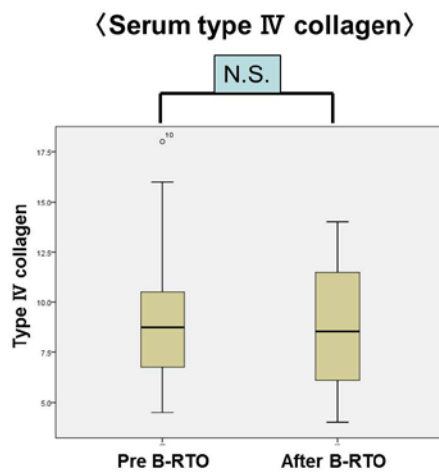
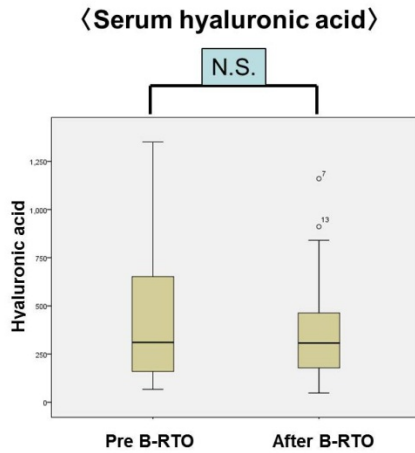


(3) 術前 LF index の変化 (Child A vs. Child B,C)

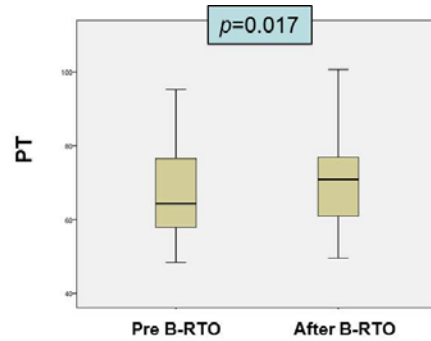
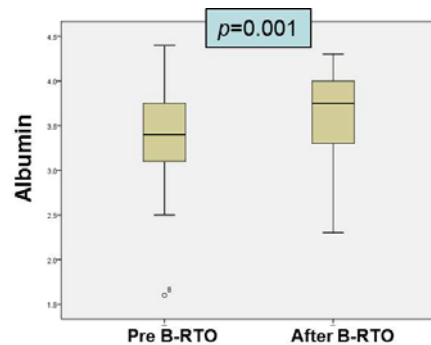
Child A 群は Child B,C 群に比べて LF index は低値であった。



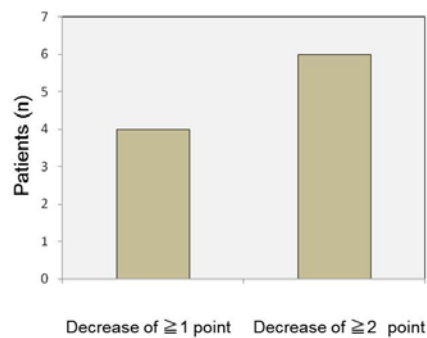
(4) 肝線維化マーカーの変化 (4型コラーゲン、ヒアルロン酸)
B-RTO 前後で線維化マーカーは差を認めなかった。



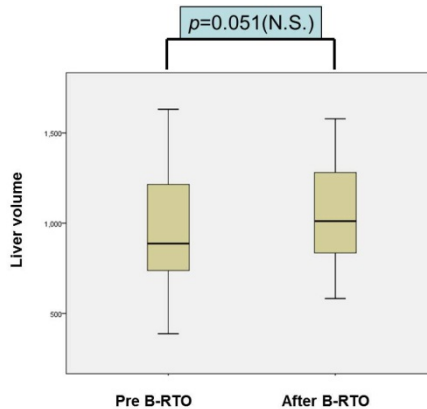
(5) 肝機能の変化 (アルブミン、プロトロンビン時間、総ビリルビン)
アルブミン及びプロトロンビン時間は B-RTO 後に改善を認めた。



(6) 肝予備能の変化
B-RTO 後に Child-Pugh score が 1 点以上改善した症例は 10 例 (50%) にみられ、そのうち 2 点以上の改善は 6 例 (60%) にみられた。



(7) 肝体積の変化
肝体積は、統計学的に有意差はなかったものの B-RTO 後に増加する傾向があった。



まとめ) 上記の研究結果から、肝硬変に伴う胃静脈瘤、肝性脳症に対する B-RTO、経皮的短絡路閉鎖術後の変化をまとめると、肝機能 (アルブミン、プロトロンビン時間) の改善肝予備能の改善、肝体積の増加をみとめるのみならず、肝硬度の指標である LF Index は有意に減少することが初めて示された。したがって、術後の求肝性への血行動態の変化から肝体積、肝予備能のみならず、肝硬度も改善していることを示し、その原因として肝細胞の増加による相対的線維化の程度が低下することが示唆された。これは、シャント

閉塞術が肝硬変を改善させる効果をもつことを意味し、今後の肝臓臨床医学に大きな示唆を与えると考える。

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 6 件)

- ① 廣田省三、山本聡、門脈圧亢進症に対するIVRの進歩-B-RTO、PSEを中心に、“医学のあゆみ”特集肝硬変Update-肝硬変死の根絶をめざして-、医学のあゆみ、査読無、240巻、2012、747-751
- ② 小林薫、廣田省三、前田弘彰、新井桂介、山本聡、加古泰一、阿知波左千子、古川佳孝、小竹正昌、B-RTOにおける長時間留置法(Overnight留置)の有用性-短時間法との比較-、臨床放射線、査読有、56巻、2011、354-358
- ③ 廣田省三、前田弘彰、小林薫、阿知波左千子、加古泰一、山本聡、門脈系のinterventional radiology、外科、査読無、72巻、2010、823-828

[学会発表] (計 24 件)

- ① Hirota S, The role of BRT0 for portal hypertension, CIRSE, 2012.9.19, Lisbon, Portugal
- ② Kobayashi K, Hirota S, Maeda H, Yamamoto S, Kako Y, Achiwa S, Furukawa Y, Yamasaki M, B-RTO - Gastric varices and port-systemic encephalopathy -, APCCVIR, 2012.6.1, Kobe
- ③ 加古泰一、前田弘彰、山崎真由子、古川佳孝、阿知波左千子、山本聡、小林薫、廣田省三、名定敏也、城本航、Perfusion CTを用いたB-RTO前後での肝灌流・肝体積の評価、第71回日本医学放射線学会総会、2012年4月15日、横浜
- ④ Hirota S, Interventional radiology for portal hypertension, APSCVIR, 2011.9.30, Hanoi
- ⑤ 阿知波左千子、前田弘彰、山崎真由子、古川佳孝、加古泰一、若田ゆき、山本聡、小林薫、廣田省三、MDCTを用いた脾腎シャントの形態分類~シャント型肝性脳症に対するBRT0のために~、第18回日本門脈圧亢進症学会総会、2011年9月16日、福岡
- ⑥ 加古泰一、前田弘彰、山崎真由子、古川佳孝、阿知波左千子、山本聡、小林薫、廣田省三、名定敏也、城本航、128列MDCTを用いた肝perfusion CTでのB-RTO前後の門脈血流評価について、第18回日本門脈圧亢進症学会総会、2011年9月15日、福岡
- ⑦ Kobayashi K, Hirota S, Maeda

H, Yamamoto S, Achiwa S, Kako Y, Furukawa Y, Yamasaki M, Igarashi Y, Katsuura T, Ishikura R, Transcatheter shunt occlusion for port-systemic encephalopathy : interventional management and clinical outcom. CIRSE, 2011.9.10, Munich, Germany

- ⑧ 阿知波左千子、前田弘彰、古川佳孝、加古泰一、若田ゆき、高田恵広、山本聡、新井桂介、小林薫、石藏礼一、廣田省三、脾腎シャントの画像的分類の検討~シャント型肝性脳症に対するBRT0のために~、第40回日本IVR学会総会、2011年5月19日、青森
- ⑨ 山本聡、廣田省三、古川佳孝、阿知波左千子、加古泰一、新井桂介、小林薫、前田弘彰、西口修平、今西宏安、池田直人、飯室勇二、インターフェロン治療におけるPSEの役割、第40回日本IVR学会総会、2011年5月11日、青森
- ⑩ 小林薫、前田弘彰、山本聡、新井桂介、阿知波左千子、加古泰一、古川佳孝、小竹正昌、廣田省三、B-RTOにおける長時間留置法(金川原法)との比較検討、第17回日本門脈圧亢進症学会総会、2010年9月10日、富山
- ⑪ 加古泰一、前田弘彰、古川佳孝、阿知波左千子、若田ゆき、高田恵広、山本聡、小林薫、新井桂介、石藏礼一、廣田省三、名定敏也、城本航、128列MDCTを用いた肝Perfusion CTの初期経験、第19回近畿食道・胃静脈瘤研究会、2010年7月3日、大阪
- ⑫ 阿知波左千子、前田弘彰、小林薫、古川佳孝、加古泰一、若田ゆき、高田恵広、山本聡、新井桂介、石藏礼一、廣田省三、SRシャントを伴った肝性脳症に対するB-RTOの検討、第28回日本IVR学会関西地方会、2010年6月26日、大阪
- ⑬ 廣田省三、門脈圧亢進症に対するIVR-静脈瘤、腹水、脳症をどうする-、第37回兵庫県内視鏡治療談話会、2010年6月9日、神戸
- ⑭ 小林薫、前田弘彰、新井桂介、山本聡、加古泰一、阿知波左千子、古川佳孝、高田恵広、若田ゆき、石藏礼一、廣田省三、肝性脳症に対する経皮的シャント閉鎖術の治療成績、第39回日本IVR学会総会、2010年5月21日、東京
- ⑮ Hirota S, B-RTO for beginners, Global Embolization Symposium and Technologies, 2010年5月6日、San Francisco, U.S.A.
- ⑯ 小林薫、前田弘彰、山本聡、新井桂介、加古泰一、小竹正昌、井上淳一、植田毅、入江美和、廣田省三、B-RTOにおける長時間留置法(Overnight留置)の有用性:30分留置法(金川原法)との比較、第69回日

本医学放射線学会総会、2010年4月10日、
横浜

- ⑰ Hirota, S., Interventional Radiology for portal hypertension、第69回日本医学放射線学会総会 (International Session)、2010年4月9日、横浜

[図書] (計3件)

- ① 前田弘彰、小林薫、山本聡、廣田省三、2) IVR、西口修平 編、医薬ジャーナル社、肝硬変のマネジメント 改訂版、2011、173-177

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣田 省三 (HIROTA SHOZO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：20181216

(2) 研究分担者

小林 薫 (KOBAYASHI KAORU)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：70388817
前田 弘彰 (MAEDA HIROAKI)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：00388828
加古 泰一 (KAKO YASUKAZU)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：40573209
石藏 礼一 (ISHIKURA REIICHI)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00176174
山本 聡 (YAMAMOTO SATOSHI)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：50411989

(3) 連携研究者

()

研究者番号：