

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893166

研究課題名(和文) 肝脾相関のメカニズムの解明と脾機能制御による肝硬変症に対する革新的治療法の開発

研究課題名(英文) Impact of splenomegaly on portal hemodynamics and therapeutic implications of splenectomy in liver cirrhosis with portal hypertension: New insights into portal hypertensive splenopathy

研究代表者

川中 博文(Hirofumi, Kawanaka)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10363334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、肝硬変症において肝脾相関が確かに存在し、脾腫が肝硬変症における門脈圧亢進症に積極的に関与しているだけでなく、肝線維化や肝再生、さらにはC型肝炎における免疫異常にも少なからず関与していることが明らかとなり、脾機能亢進症というよりはportal hypertensive splenopathyと呼ぶのがふさわしい病態と考えられた。肝硬変症において、腹腔鏡下脾摘術によるportal hypertensive splenopathyの制御は、肝硬変症の予後改善に寄与できる可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have shown here that splenomegaly in liver cirrhosis may actively contribute to the pathogenesis of portal hypertension by increasing intrahepatic vascular resistance and splanchnic flow. Splenectomy likely reduces portal venous pressure by two mechanisms: decreasing splanchnic blood flow and reducing intrahepatic vascular resistance by normalizing hepatic concentrations of ET-1 and NOx, leading to improvements in portal hypertension. Splenomegaly has various deleterious effects including portal hemodynamics, fibrosis, and HCV infection. Thus, splenic dysfunction in liver cirrhosis with portal hypertension should be called portal hypertensive splenopathy rather than hypersplenism. Laparoscopic splenectomy can control portal hypertensive splenopathy less invasively and more safely, providing a feasible multidisciplinary treatment for patients with liver cirrhosis and portal hypertension, in combination with other modalities such as endoscopic treatment and IFN therapy.

研究分野：消化器外科

キーワード：脾門脈外科 門脈圧亢進症 脾機能亢進症 腹腔鏡下脾摘術

1. 研究開始当初の背景

肝炎治療戦略会議によりH24年度からの肝炎研究10ヵ年戦略の4つの戦略目標のひとつとして、非代償性肝硬変症における5年生存率を現状の約25%からB型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善することが目標として掲げられている。そのためには、肝硬変患者における消化管出血・腹水貯留・肝性脳症・脾機能亢進症などの門脈圧亢進症の制御が重要な問題となってくる。本邦では、門脈圧亢進症に対する治療としてシャント手術、食道胃静脈瘤に対する内視鏡的治療法やB-RTOなど、世界に誇れる様々な治療が開発されてきたが、あくまでも局所的な治療法であり、「何故肝硬変症では門脈圧亢進症が生じるのか」という門脈圧亢進症の成因を考慮した治療法の開発が必要である。

2. 研究の目的

肝硬変症における門脈圧亢進症の原因としての肝臓関連の重要性について検討し、さらに肝硬変症における脾機能制御の意義について検討する。

3. 研究の方法

1993年より2013年12月までに肝硬変症300例に対して腹腔鏡下脾摘術を施行し、以下の点について検討した。

- 1) 肝硬変症における腹腔鏡下脾摘術後の血小板数・肝機能の変化、および予後、肝発癌について検討した。
- 2) 脾摘術後のIFN治療成績について検討した。
- 3) 腹腔鏡下脾摘術後の門脈血行動態の変化について検討した。
- 4) 脾摘術後のT細胞機能の変化について検討した。

4. 研究成果

300例の肝硬変症において、手術関連死はゼロであり、平均手術時間249分、平均出血量315g、平均摘出脾重量437gと安全な手術が可能であった。

1) 血小板数は、術前平均5万が術後5年で平均15万まで改善した。アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン活性もすべて改善し、Child-Pugh scoreも有意に改善した(Fig 1)。

累積生存率は、全体で10年56%、肝癌非合併例では10年68%であった。肝癌非合併肝硬変症の肝機能別累積生存率は、Child-Pugh Aで10年75%、Child-Pugh Bで10年72%、Child-Pugh Cで7年42%と良好であった(Fig 2)。

術後肝癌発生率は、全体で10年44%であったが、SVRが得られた群では10年10.6%

と肝硬変症であっても、脾摘術を行ってSVRが得られれば、肝発癌は非常に少ないことが示唆された(Fig 3)

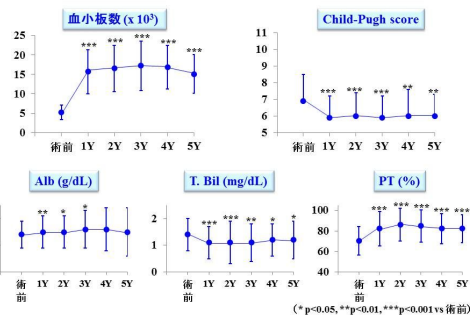


Fig 1. C型肝硬変症における脾摘術後の血小板数・肝機能の変化

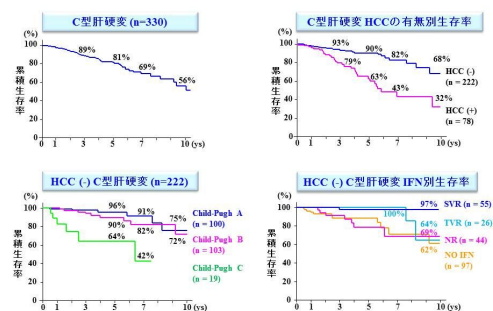


Fig 2. C型肝硬変症における脾摘術後の予後について

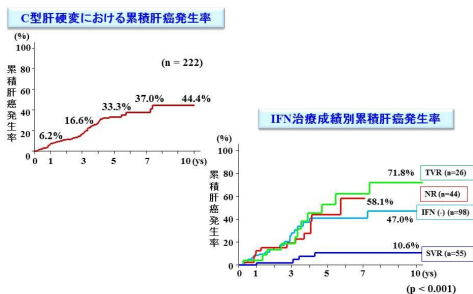


Fig 3. C型肝硬変症における脾摘術後の肝発癌について

2) Peg-IFN+Ribavirin 治療を完遂したC型肝硬変症例185例中80例(43.2%)でSVRが得られた。IL28BのSNP別にSVR率を比較したところ、TT症例では、3剤治療を受けた22例中21例(95.5%)でSVRが得られた(Fig 4)。

| IFN治療成績 | Child-Pugh A | Child-Pugh B | Child-Pugh C | 患者数 (%) |
|---------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|
| NR | 24 / 94 (25.5%) | 33 / 82 (40.2%) | 6 / 9 (66.7%) | 63 / 185 (34.1%) |
| TVR | 22 / 94 (23.4%) | 18 / 82 (22.0%) | 2 / 9 (22.2%) | 42 / 185 (22.7%) |
| SVR | 48 / 94 (51.1%) | 31 / 82 (37.8%) | 1 / 9 (11.1%) | 80 / 185 (43.2%) |

Fig 4. C型肝硬変症における脾摘術後のIFN治療成績

3) 脾摘術後、門脈血流は有意に低下した。その低下率が約12%であったにも関わらず、門脈圧は術前と比べ約25%も低下したことは、脾摘により門脈流入血流が減るだけでは説明がつかない。そこで、肝内門脈血管抵抗を調べたところ、脾摘により肝内門脈血管抵抗も約21%の低下していたことがわかった(Fig 5)。

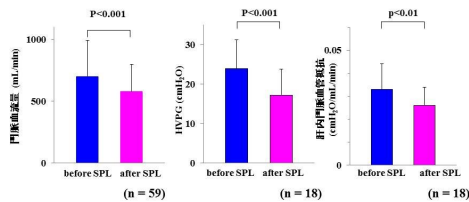


Fig 5. 肝硬変症における腹腔鏡下脾摘前後の門脈血行動態の変化

肝内類洞血流は、ET-1などのvasoconstrictive agentsによるhepatic stellate cells (HSCs)の収縮とliver sinusoidal endothelial cells (LSECs)からのNOなどのvasorelaxing agentsによるHSCsの弛緩のバランスによって調節されている。肝硬変症においては、肝内のET-1が増加し、LSECs dysfunctionによりNO分泌が低下していることにより、HSCsが収縮していることに加えて、HSCs周囲の線維化も加わり、肝内の類洞血管抵抗が増大し、類洞血流が低下している。本研究において、脾摘により肝静脈血ET-1が低下し、肝静脈血NOxが増加したことにより、肝内門脈血管抵抗が改善したと考えられた(Fig 6)。

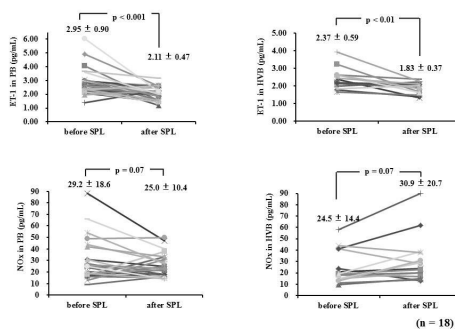


Fig 6. 腹腔鏡下脾摘前後の末梢血・肝静脈血ET-1・NOxの変化

また、脾摘術後、末梢血ET-1はと有意に減少し、末梢血NOxは29.2 ± 18.6 → 25.0 ± 10.4 (pg/mL) (p = 0.07)と有意差はないが減少傾向を示した。末梢血ET-1の低下により、血管内皮細胞におけるETBレセプターを介したNO分泌が低下したことが予想され、脾摘によりhyperdynamic circulationが改善する可能性も考えられた(Fig 7)。

また、Child-Pugh B症例はA症例に比べて

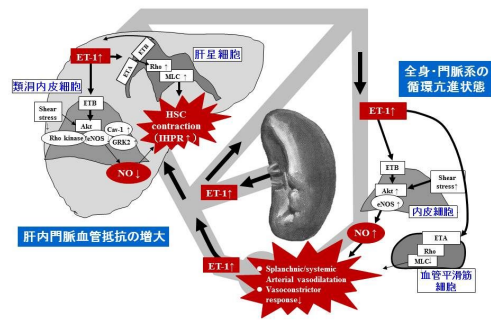


Fig 7. 肝硬変の門脈血行動態における脾腫の役割

門脈圧低下率および肝内血管抵抗の低下率が著しかった。また、sever splenomegaly (500g以上)はmild splenomegaly(300g以下)に比べて、血管抵抗も低下したが、門脈血流の低下率がおおきく、門脈圧低下率も大きかった(Fig 8)。

| Factors | Child-Pugh A (n = 5) | | Child-Pugh B (7-10) (n = 13) | |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|------------------------------|------------------|
| | before SPL | after SPL | before SPL | after SPL |
| 門脈血流量 (mL/min) | 709 ± 344 | 572 ± 206 * | 693 ± 262 | 577 ± 233 ** |
| 肝内門脈血管抵抗 (cmH ₂ O/mL/min) | 0.025 ± 0.016 | 0.026 ± 0.019 | 0.036 ± 0.009 | 0.025 ± 0.005 ** |
| HVPG (cmH ₂ O) | 14.2 ± 4.7 | 11.5 ± 5.6 * | 27.4 ± 4.7 | 20.1 ± 4.5 *** |

| Factors | Mild splenomegaly (n = 6) | | Severe splenomegaly (n = 12) | |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------|------------------------------|-----------------|
| | before SPL | after SPL | before SPL | after SPL |
| 門脈血流量 (mL/min) | 655 ± 178 | 589 ± 174 * | 777 ± 290 | 657 ± 235 ** |
| 肝内門脈血管抵抗 (cmH ₂ O/mL/min) | 0.038 ± 0.010 | 0.026 ± 0.007 | 0.031 ± 0.011 | 0.024 ± 0.008 * |
| HVPG (cmH ₂ O) | 23.7 ± 9.0 | 19.6 ± 8.0 * | 24.4 ± 7.7 | 17.0 ± 5.6 *** |

(* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs before SPL)

Fig 8. 脾重量・肝機能からみた脾摘後の門脈血行動態の変化

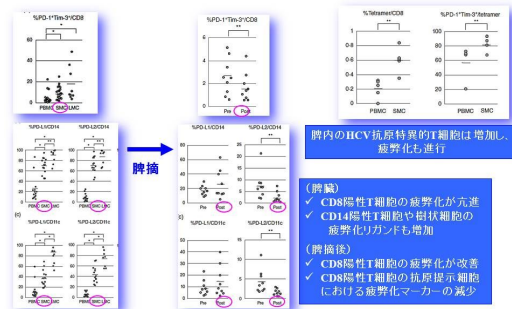


Fig 9. C型肝硬変患者における脾臓内CD8陽性T細胞の疲弊化と脾摘による末梢CD8陽性T細胞の疲弊化の改善

4) 脾臓は身体全体のリンパ組織の約25%を構成しているため、健康人では脾摘後免疫能が低下し、術後のOPSI (overwhelming postsplenectomy infection)が懸念されているが、肝硬変症における脾摘の免疫能に及ぼす影響については、ほとんど報告がされていない。C型肝硬変症においては、T細胞のTh1応答性が低下し、抑制性のT細胞機能が有意な免疫状態になっており、HCV感染にとって都合の良い末梢性免疫寛容の状態になっていることが知られている。C型肝硬変患者の脾内では、CD8陽性T細胞やHCV抗原特異的T細胞にお

けるPD-1 (programmed death-1) 発現T細胞が増加しており、CD14陽性T細胞や樹状細胞におけるPD-1のリガンドであるPDL1やPDL2も増加しており、脾摘後はCD8陽性T細胞におけるPD-1発現やPDL1やPDL2が減少した(Fig 9)。肝硬変症におけるHCV感染に対して抗ウイルス治療を行う上で、脾摘術により有利な免疫環境に持ち込める可能性があると考えられた。このことは、脾摘後の高いSVR率にも寄与している可能性が考えられた。

5) 考察

肝硬変症において肝脾相関が確かに存在し、脾腫が肝硬変症における門脈血行動態に積極的に関与するだけでなく、肝線維化や肝再生、さらにはC型肝炎における免疫異常にも少なからず関与していることは、脾機能亢進症というよりは portal hypertensive splenopathy と呼ぶのがふさわしい病態と考えられた。肝硬変症における脾摘術は、移植医療に限りのある本邦だからこそ行われてきた治療と考えられるが、portal hypertensive splenopathy の病態を再考し、肝硬変症や門脈圧亢進症における肝脾相関や脾臓制御の重要性を欧米の hepatologist にも発信していく必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Kinjo N, Nagao Y, Akahoshi T, Kamori M, Hashimoto N, Uehara H, Kawanaka H, Tomikawa H, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y. Hepatic vein waveform and splenomegaly predict improvement of prothrombin time after splenectomy in HCV-related cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2013; 43(9): 933-941.
2. Sumida K, Shimoda S, Iwasaka S, Hisamoto S, Kawanaka H, Akahoshi T, Ikegami T, Shirabe K, Shimono N, Maehara Y, Selmi C, Gershwin ME, Akashi K. Characteristics of Splenic CD8(+) T Cell Exhaustion in Patients with Hepatitis C. *Clin Exp Immunol* 2013; 174(1):172-178.
3. Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Kawanaka H, Uchiyama H, Yamashita Y, Morita M, Oki E, Saeki H, Mimori K, Sugimachi K, Watanabe M, Shirabe K, Maehara Y. The application of splenectomy to decompress portal pressure in left lobe living donor liver transplantation. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013;104:282-289.
4. 川中博文、江頭明典、伊藤心二、東 貴寛、枝川 愛、松原 裕、富野高広、江藤祥平、永田茂行、橋本健吉、内山秀昭、奥山稔朗、立石雅宏、是永大輔、竹中賢治

肝硬変症における脾摘術後の門脈血栓予防に対するアンチトロンピン製剤の有用性についての検討

日本門脈圧亢進症学会雑誌 2013;19:113-119.

5. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Iguchi T, Ninomiya M, Yamashita Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Effect of laparoscopic splenectomy on portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Br J Surg* 101:1585 -1593, 2014.

6. Kawanaka H, Akahoshi T, Ito S, Iguchi T, Harimoto N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Takenaka K, Maehara Y. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J Am Coll Surg* 219:865-874, 2014.

7. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, Hashimoto N, Uehara H, Tomikawa M, Shirabe K, Maehara Y. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 6:64-71, 2014.

8. Akahoshi T, Uehara H, Tomikawa M, Kawanaka H, Hashizume M, Maehara Y. Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted laparoscopic devascularization of the upper stomach and splenectomy for treatment of esophageal and gastric varices: A single-center experience. *Asian J Endosc Surg* 7:138-144, 2014.

9. 川中博文、赤星朋比古、金城直、吉田大輔、橋本直隆、上原英雄、松本佳大、吉屋匠平、別城悠樹、伊藤心二、二宮瑞樹、山下洋市、池上徹、吉住朋晴、富川盛雅、調憲、前原喜彦。肝硬変症における脾摘術後の門脈血行動態の変化からみた肝脾相関についての検討。日本門脈圧亢進症学会雑誌 20:24-31, 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川中 博文 (KAWANAKA, Hirofumi)

研究者番号: 1 0 3 6 3 3 3 4

(2) 研究分担者: 無し

(3) 連携研究者: 無し