

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860539

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪肝炎(NASH)を背景とした肝硬変における形態変化機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of morphometric changes of cirrhosis related with nonalcoholic steatohepatitis

研究代表者

尾崎 公美(OZAKI, KUMI)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：00714651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪肝炎による肝硬変はウイルス性ならびにアルコール性肝硬変とは異なる形態学的変化を来す。これら原因間での差異は肝硬変がChild-Pugh class A、B、C群と進行するに従って縮小する。組織学的にも同様の傾向が認められるが、原因の解明までは画像や組織による静的検討では困難であり、肝硬変の構築の過程に関しては動的な要素を含めた更なる検討が必要と思われる。

研究成果の概要(英文)：Morphometric changes of cirrhosis display different patterns according to etiology (hepatitis virus infection, alcoholism, and nonalcoholic steatohepatitis). Differences between etiologies would decrease with progression of cirrhosis.

研究分野：放射線科学

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎 肝硬変 アルコール性肝硬変 肝炎ウイルス

1. 研究開始当初の背景

肝硬変は様々な原因による慢性肝細胞障害によって繰り返す肝細胞の壊死、再生が惹起され、線維化に伴い肝小葉が改築、再生結節形成を経て最終的には非可逆性の形態学的変化および機能低下を起こす病態で、あらゆる瀰漫性肝疾患の終末像であり、高率に肝癌の発生基地となる。肝癌には外科的切除術や生体肝移植術をはじめ多数の有効な治療法が存在するが、肝硬変に伴う肝機能低下により適応外になることも多く、また非代償期には肝機能不全による死亡も約 20%に認められ、肝癌も含めた肝疾患関連死は本邦で死因の上位を占める。よって予後の改善には肝硬変の進行機序解明に基づく機能低下阻止が必須である。

肝硬変の原因は肝炎ウイルス感染、アルコール多飲、自己免疫性疾患等多岐にわたり、その 1 つである NASH は比較的新しい疾患概念で約 20%が肝硬変、約 15%が肝疾患関連死に至ると報告されており、現在その診断法、治療法の整備が急がれている状態である。

慢性肝疾患及び肝硬変の一般的な確定診断は病理組織学的に施行されるが肝硬変は非可逆性変化が緩徐に進行し肝機能も進行性に低下し、確定診断後も経過観察、治療ならびに治療効果判定が必要であるが、組織片を得るための経皮的肝生検の侵襲度は比較的高く、反復施行や進行症例には適さない。一方で確定診断後の肝硬変の進行及び肝癌発生の有無に関しては画像検査(CT や MRI)も使用される。

しかし、ミクロレベルの病理学的所見とマクロレベルの画像検査所見には大きな乖離が存在するという問題がある。具体的には肝硬変における線維化に伴う肝小葉改築、再生結節形成という病理組織学変化は、理論的には肝臓という単一臓器の中で均一に生じるはずであるが、実際は肝内の各区域で、外側区及び尾状葉肥大、内側区及び右葉萎縮という不均衡な変化を来す。つまり、肝硬変における形態変化には病理組織学的変化に加えて肝硬変固有の生体内血行動態の関与が示唆されるが、そのメカニズムについては未だ十分な解明はされていない。加えて、上記形態変化は主にウイルス性並びにアルコール性肝硬変についてのもので、近年確立された疾患概念である NASH 由来肝硬変に関しては十分な検討報告がされていない状態である。

2. 研究の目的

NASH を背景とした肝硬変において、不可逆的進行性肝障害に伴う形態変化、血行動態変化との関連性を詳細に検討し、画像所見形成のメカニズムを解明することを目的とする。更には本邦で頻度の高いウイルス性及びアルコール性肝硬変と比較検討し、客観的指標である画像上で肝硬変の原因による特有の変化や進行度の評価の指標を確立するこ

とを目的とする。

3. 研究の方法

64 列もしくは 16 列 MDCT を基本とし、3T MRI、64 列 MDCT 搭載血管造影装置を含めた最新鋭の機器によって肝癌検出目的に精査された上腹部造影画像データが得られ、かつ組織学的に肝硬変及び原因の確定診断が得られている症例を対象とする。DICOM 画像ビューア (EV Insite Version 2.10.7.91, PSP Corporation) 上での形態及び肝内血管解析、最新肝臓解析ソフトが搭載されているワークステーション (AZE Virtual Place Lexus) を用いた容量解析を行い、臨床的肝障害進行度との関連性を検討する。

4. 研究成果

2002 年 10 月から 2009 年 12 月までの間に非アルコール性脂肪肝炎 (以下、NASH) と組織学的に確定診断された症例を Brunt の分類に基づき Stage1-4 の 4 つに分類した。Stage1-3 に関しては、CT 横断像での形態は軽微な辺縁鈍化が認められるもの正常肝と大きく変化がなく、実際に測定した全肝容量、各区域容量も有意差を認めなかった。病理学的にも肝硬変といえる Stage4 66 例では CT で明らかな形態の変化が認められた。そこで NASH 由来肝硬変 66 例を Child-Pugh 分類に基づき Class A、B、C 群に分類し、全肝容量、各門脈区域容量を計測し、客観的な形態変化の検討を施行した。

全肝容量は、NASH Child-Pugh Class A 群ではウイルス性肝硬変との間には有意差は認めないが、アルコール性肝硬変と比較すると有意に小さめであった。外側区及び尾状葉腫大、内側及び前区域萎縮という肝硬変による変形の傾向はウイルス性ならびにアルコール性肝硬変と同様であった。NASH 由来肝硬変も、これら肝硬変と同様に不均衡な変形を呈することが示唆された。各門脈区域容量に関しては、NASH 由来肝硬変では外側区腫大、内側及び前区域萎縮は他 2 原因より目立たず、尾状葉腫大はアルコール性と同様にウイルス性肝硬変よりも有意に大きいといった結果になった。これらの原因間での差異に関しては肝硬変が Class A、B、C 群と進行するにしたがって、縮小するという結果となった。

更にこれら原因間の形態学的差異は、組織学的な差異に基づいていると想定し、組織学的差異とそれが形態変化に与える影響に関して検討した。原因間の差異に関する組織学的検討では、各原因による組織学的差異は存在するも、原因別の有意な線維化量や再生結節サイズの有意差までは見いだせなかった。しかし、肝硬変が進行するに従ってその差異は小さくなる傾向は容量解析と同様に認められた。これら組織学的変化に血流が大きく関与していると想定し、門脈血流及び動脈血流、流出系である静脈血流の関与に関して検討した。血管径による検討は関連性の判

断が難しく、組織学的構築が血流変化を来す原因なのか、結果なのかの判断も困難であった。また画像や組織所見などの静的所見による血流の検討には限界があると思われ、動的な要素を含めた肝硬変の構築の過程に関しては今後更なる検討が必要と考えられた。

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9件)

1. Ozaki K, Kobayashi S, Matsui O, Minami T, Koda W, Gabata T. Extrahepatic Arteries Originating from Hepatic Arteries: Analysis Using CT During Hepatic Arteriography and Visualization on Digital Subtraction Angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(6):822-830. doi: 10.1007/s00270-017-1568-6. (査読あり)

2. Ozaki K, Harada K, Terayama N, Matsui O, Saitoh S, Tomimaru Y, Fujii T, Gabata T. Hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenomas exhibit high (18)F-fludeoxyglucose uptake associated with glucose-6-phosphate transporter inactivation. *Br J Radiol*. 2016;89(1063):20160265. doi: 10.1259/bjr.20160265. (査読あり)

3. Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Minami T, Kitao A, Gabata T. Morphometric changes in liver cirrhosis: aetiological differences correlated with progression. *Br J Radiol*. 2016;89(1059):20150896. doi: 10.1259/bjr.20150896. (査読あり)

4. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680. (査読あり)

5. Ozaki K, Kitagawa K, Gabata T, Matsui O. A case of polypoid and papillary cystitis mimicking an advanced bladder carcinoma with invasion of perivesical fat. *Urol Ann*. 2014 Jan;6(1):72-4. doi: 10.4103/0974-7796.127016. (査読あり)

6. 寺川 裕史, 小林 隆司, 所 智和, 竹下 雅樹, 堀川 直樹, 大澤 幸治, 尾崎 公美, 小林 佳子, 寺山 昇, 岡田 英吉, 藪下 和久. 脾臓

摘出術を先行した横隔膜浸潤を伴う脾悪性リンパ腫の1例. *癌と化学療法* 2015; 42(12): 1836-1838. (査読あり)

7. 寺川 裕史(高岡市民病院 外科), 小林 隆司, 所 智和, 竹下 雅樹, 堀川 直樹, 尾崎 公美, 小林 佳子, 寺山 昇, 藪下 和久, 野手 雅幸. 胆道出血にて発症した胆嚢癌の1例. *消化器外科* 2015; 38(6): 975-979. (査読あり)

8. 寺川 裕史, 小林 隆司, 林 智彦, 所 智和, 竹下 雅樹, 堀川 直樹, 尾崎 公美, 小林 佳子, 寺山 昇, 岡田 英吉, 藪下 和久, 野手 雅幸. 術前診断し手術を行った成人 Nuck 管水腫の1例. *診断と治療* 2015; 103(2): 273-275. (査読あり)

9. 寺川 裕史, 小林 隆司, 竹中 哲, 竹下 雅樹, 堀川 直樹, 尾崎 公美, 小林 佳子, 寺山 昇, 藪下 和久, 野手 雅幸. 繰り返す盲腸軸捻転症に対し内視鏡的整復後に待機的手術を施行した高齢者の1例. *Geriatric Medicine* 2014; 52(8): 965-968 (査読あり)

[学会発表](計6件)

1. Kumi Ozaki, Jun Yoshikawa, Toru Yamamoto, Tomohiro Kotsuji, Akira Izuimosaki. Morphometric analyses of small accessory liver lobes. 第76回日本放射線学会総会 (2017.04, 横浜)

2. 尾崎公美, 吉川 淳, 山本 亨, 小辻 知広, 出雲崎 晃, 前田 一也, 加藤 喜一郎, 海崎 泰治, 原 衣季. 肝硬化性血管腫の1例. 第66回日本消化器画像診断研究会 (2017.02, 東京)

3. 尾崎公美, 吉川 淳, 原田 憲一, 松井 修, 山本 亨, 服部 由紀, 高田 健次, 小坂 康夫, 青柳 裕之, 海崎 泰治, 原 衣季. 耐糖能異常を背景とした unclassified hepatocellular adenoma の1例. 腹部放射線学会 (2016.06, 金沢)

4. Kumi Ozaki, Satoshi Kobayashi, Osamu Matsui, Tetsuya Minami, Wataru Koda, Toshifumi Gabata. Extrahepatic Arteries Originating from Hepatic Arteries: Analysis Using CT During Hepatic Arteriography and Visualization on Digital Subtraction Angiography. 第75回日本放射線学会総会 (2016.04, 横浜)

5. 尾崎公美, 寺山 昇, 原田 憲一, 齋藤 聡, 松井 修, 藤井 丈士, 吉川 淳, 山本 亨, 高田 健次, 小坂 康夫. Hepatocyte nuclear factor 1 α 不活化型肝細胞腺腫における FDG-PET 集積機序に関する検討. 第22回肝血流動態・機能イメージ研究会 (2016.02, 東京)

6. 尾崎公美, 寺山 昇, 原田 憲一, 齋藤 聡, 松

井修, 藤井丈士, 吉川淳, 山本亨, 高田健次,
小坂 康夫. Hepatocyte nuclear factor 1 α 不
活化型肝細胞腺腫における FDG-PET 集積機
序に関する検討. 第 51 回日本医学放射線学
会秋季臨床大会 (2015.09, 盛岡)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 公美 (OZAKI KUMI)

金沢大学・医学系・研究協力員

研究者番号 : 00714651