

平成 27 年 5 月 7 日

平成 26 年度独立行政法人日本学術振興会
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職 神戸大学・特定助教
氏 名 蔵満 薫

本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名 新たな肝硬度計の開発 (英文名) Development of novel instrument to measure the liver stiffness
2. 研究実施期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日
3. 助成金額 1,000,000 円
4. 研究の目的 【全体構想】肝臓は自己で再生する事の出来る唯一の臓器である。肝切除や肝移植術はこの特性を活かした治療法であるが、背景肝に応じては健常肝と同程度の再生能が望めず術後肝不全を合併する。肝再生をテーマにした研究は数多く報告されており、長年の間治療法も模索されてきたが、その成果は未だ臨床応用されていない。そこで本研究は発想をかえ、既存の欠点を克服した新たな接触式肝硬度計を開発し、肝不全を合併しない手術選択及び切除術式の決定を目指す。新たな肝硬度計は現在使用されている体外式の硬度計と異なり安価かつ全例で施行可能であり、これに基づき提示可能なアルゴリズムは肝切除患者の短長期生存率を向上させ得る。本研究は 1987 年から改訂されていない肝臓外科領域における新たな治療戦略展開の礎となる画期的な研究である。 【具体的目的】 通常肝細胞は静止状態にある。しかし肝切除術や生体肝移植などの外科的手技が加えられると 24-48 時間以内に肝細胞は増殖を開始し、残肝は肥大して切除肝の容積及び機能を補足する。術後肝不全を予測するため、Child score、MELD score、残肝 volumetry 等様々な手法が講じられて来たが、何れの評価法にも限界がある。そこで肝細胞の増殖を促進する分子標的療法の開発が進められているが、現在に至るまで肝再生を促進する治療法や薬剤の開発までには至っていない。これまで私は肝再生をテーマに以下の研究を行って来た。 1) 肝再生促進方法；抗炎症作用、抗アポトーシス作用、血管新生促進作用を有し、米国で腎移植患者への Phase II の clinical trial としてすでに使用されている一酸化炭素を用いて切除後の肝再生を促進する事に成功した。 2) 硬変肝再生のメカニズム解明；臨床的には肝切除術を行う患者の 80%が C 型肝炎、10%が B 型肝炎を併発しており背景肝が線維化を来した障害肝である事から、マウスを用いた硬変肝モデルを作成し肝切除後再生メカニズムの解明を行った。 以上の結果・経験を踏まえ、今回私は新たな肝硬度計の作成を目指す。

5. 研究概要報告

1) 肝硬度計の開発；有限会社トライオールとともに新たな肝硬度計の開発を行った。トライオールは 2004 年デュロメーター方式の硬度計を筋硬度の測定に応用することを検討したところから起業した硬度計専門の会社である。押圧式の硬度計を販売しているが、現在主として用いられている用途は筋硬度の測定である。そこでこの筋硬度計を基に、肝硬度測定可能な硬度計の開発を行った。改良点は主に肝臓との設置面積と押圧式のピンチの強弱である。筋肉と比較すると肝臓は格段に柔らかくなる。この硬度計の最大の利点は、上側から加えられる力の強弱に関係なく一定の圧力を先端からかけ硬度が測定可能な点である。試作器より肝臓との接地面を大きくしピンチの調節を行い、非常に柔らかい肝臓の硬度を測定出来るように何度か改良を重ねた後に実際に手術時測定を開始した。



2) 硬度計の問題点；肝表面で測定を実施し症例数を重ねていくと、測定時には同じ症例で測定を行っても±5kPa程度の誤差が生ずることがわかった。そこで誤差を考慮するために、測定は10回行い、その平均値をとることでデータ採取を行った。また肝右葉と左葉での測定値にも違いが生じたため、両葉で測定を行うようにした。さらに測定時の器械による誤差を防止すべく3つのバランスを測定し、実際に肝硬度を測定する前に歪みが生じていないか確認を行った後にデータ採取を行った。

3) 硬度計の評価；既存の肝線維化評価方法との比較を行うため、肝生検結果による肝線維化評価方法との比較検討を行った。術中に得られる肝生検の結果より得られたF numberと、術中測定を行った肝硬度との比較を行った。検討項目としては、術後肝不全の発症頻度を対象とした。術後肝不全の定義は2011年International Study Group of Liver Surgeryが提唱した定義を用いて、術後5日目以降の総ビリルビン値およびPT-INR値が異常値となった場合に術後肝不全と定義した。2010年1月より2013年12月まで肝臓に対し施行した肝切除症例について検討を行った結果、術後肝不全の発症頻度は術前肝生検F number、ICG値、アルブミン値、PT値、血小板値と優位な相関関係を示した。しかしながら術前F numberと術後F numberを比較すると術前F numberの術後と比較した過少評価率は31%から100%と極めて高いことが明らかになった。そこで次に肝硬度計の測定値と摘出肝標本から得られたF numberを比較すると、摘出肝標本F numberが0から4まで上昇するとともに肝硬度計測定値も優位な上昇を示した。肝硬度計測定値を19まで、20から29まで、30から39まで、40以上の34段階に分類すると、19までと20から29までの比較的肝硬度の低い群からは術後肝不全の発症を認めなかった。

4) 考察；現在肝切除を行う際には、ICG値、ビリルビン値、腹水の有無、およびビリルビン値から判定する幕内基準が広く用いられている。しかしながら術後の予後に直結する肝不全の観点から幕内基準をみると、我々の施設で実施した153例中Grade Cの術後肝不全は3例に発症し、3例いずれの症例も幕内基準内の症例から発症していることから本基準が術後肝不全を発症するための最も良い指標であるとは言い切れない。今回開発した肝硬度計には、測定の誤差が認められることから今後さらなる改良が必要と考えられる。しかしながら今回得られた結果から、今後肝切除術を行う際の新たなアルゴリズムを十分に提言可能なツールを開発することができたと考える。今後はこれまでに得られた結果を論文にまとめ、その是非を問いたい。

6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 神戸大学・特定助教
氏 名 蔵満 薫 The development of a new liver hardness tester

○論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。
また、別刷り2部を必ず添付してください。

○口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。

○著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に○を付けて下さい。