



大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2021年3月4日  
大阪市立大学

従来の検査手法では評価が困難

## Fontan 術後に特異な肝線維化が生じることを明らかに

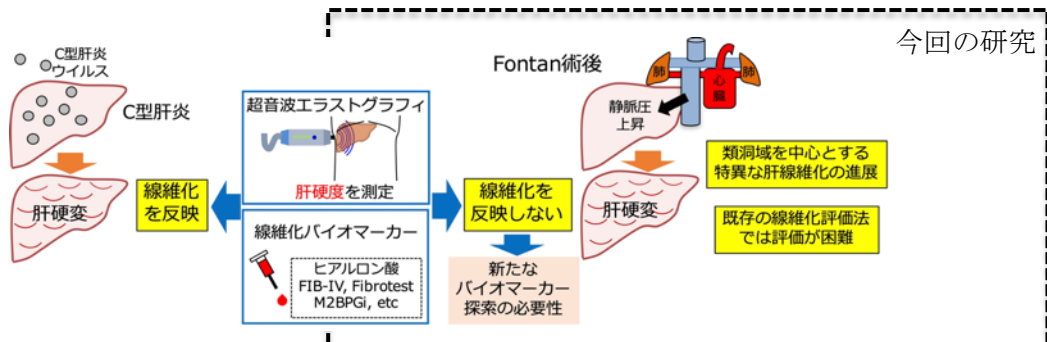
※Fontan 手術<sup>※補足説明 1</sup>は、先天性の複雑心疾患に対して国内では年間約 400 件、米国でも年間約 1000 件行われる頻度の高い心臓手術。

### <本研究のポイント>

◇Fontan 術後には従来の検査手法（超音波エラストグラフィや血液検査）では正確な評価が難しい特異な肝線維化の進展が高い比率でみられる。

◇Fontan 術後の患者には、少なくとも術後 10 年以降は肝臓の合併症の有無について専門的な医療機関で定期的な診療を受けていただくことが望ましい。

### <概 要>



大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学の徳原 大介准教授、趙 有季医員らの研究グループは、Fontan 術後の長期経過における合併症として、従来の検査手法（超音波エラストグラフィや血液検査）では的確な評価が難しい特異な肝線維化の進展が認められることを明らかにしました。

先天性の複雑心疾患に対する Fontan 手術は、国内で年間 400 件近く行われる頻度の高い手術です。22 名の術後患者（術後中央値 14.7 年）の方々から肝組織を採取し、従来の検査手法（超音波エラストグラフィや血液検査）が組織学的な線維化の程度を反映するのか検討しました。

その結果、中程度の線維化が半数以上に、高度な線維化が約 3 割の方々に認められ、それらの線維化は一般的な肝硬変とは異なり類洞域を中心とした特異なパターン<sup>※図 1</sup>を示すことがわかりました。さらに、肝硬度は術後経時的に上昇するにもかかわらず、門脈圧の影響を受け組織学的な線維化を的確に反映せず、また、線維化マーカーとして用いられる 4 型コラーゲンや FIB-4 index などの血液マーカーも組織学的な線維化を反映しないことがわかりました。

本研究は大阪市立大学医学部、大阪市立総合医療センター、久留米大学医学部、近畿大学奈良病院による共同研究成果で、2021 年 3 月 7 日(日)14 時(日本時間)に Hepatology Research

(IF = 3.165)に掲載されます。

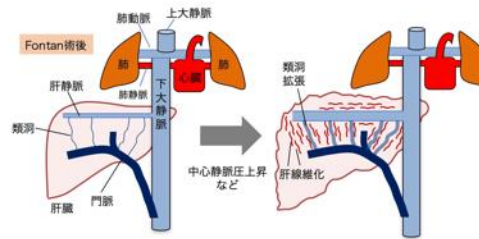


図 1. Fontan 術後、中心静脈圧が上昇し、それに伴い類洞が拡張し、類洞域から門脈域へ線維化が進展すると考えられる。

Fontan 手術は、先天性心疾患の患者さんにとって重要な手術です。術後の生活を長く安心して送っていただくため、肝臓の合併症の有無について定期的な診療を専門的な診療機関で受けていただきたいと思います。



趙 有季 医師



徳原 大介 准教授

### ■掲載誌情報

【雑誌名】Hepatology Research (Impact factor = 3.165)

【論文名】Assessing liver stiffness with conventional cut-off values overestimates liver fibrosis staging in patients who received the Fontan procedure

【著者】趙 有季、加葉田 大志朗、江原 英治、山本 晃、水落 建輝、虫明 聡太郎、草野 弘宣、桑江 優子、鈴木 嗣敏、打田 佐和子、森川 浩安、天野 優雅、木岡 清英、城後 篤志、磯浦 喜晴、濱崎 考史、村上 洋介、徳原 大介

【掲載 URL】<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.13627>

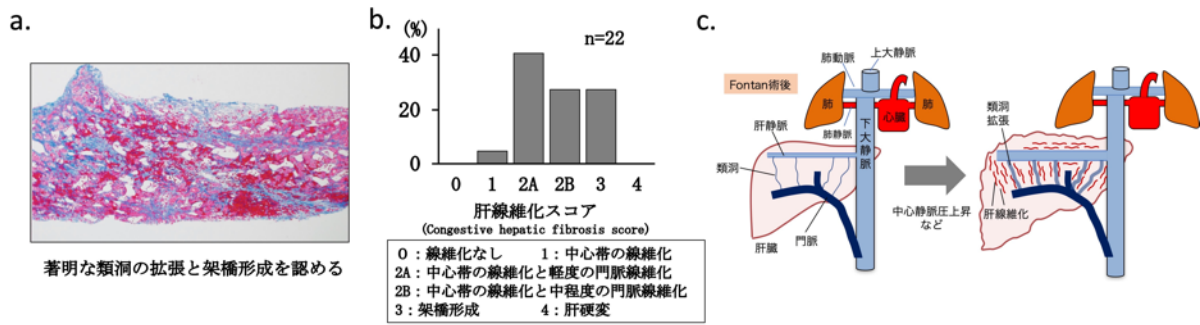
### <研究の背景>

Fontan 手術の術式の様々な改良や周術期管理の改善によって術後周術期・早期死亡率が著しく減少した結果、長期的な術後合併症（不整脈、肝硬変、肝細胞癌など）がみられることがわかり、それら合併症への対応が重要な課題とされています。Fontan 術後の肝線維化・肝硬変はここ 10 年ほどの間に国内外で注目されるようになりましたが、術後の肝線維化の評価に対する適切なアプローチが確立されておらず、術後肝線維化の実態の把握や診断法の確立が急務となっております。

### <研究の内容>

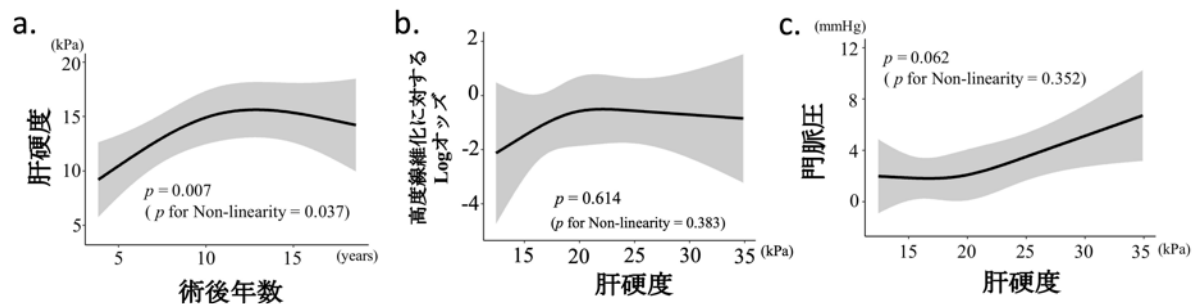
#### ① 術後の長期経過において、類洞拡張と類洞域から門脈域へ進展する線維化がみられる

類洞の拡張と、類洞域から門脈域へのびる線維化がみられ（下図 a）、中程度の線維化が約半数に、高度な線維化が約 3 割にみられました（下図 b）。術後、中心静脈圧が上昇し、それに伴い類洞が拡張し、類洞域から門脈域へ線維化が進展すると考えられます（下図 c）。肝硬変の原因としてよく知られる C 型肝炎や B 型肝炎では門脈域を中心とした線維化がみられるため、Fontan 術後の肝線維化は特異なパターンを示すと言えます。



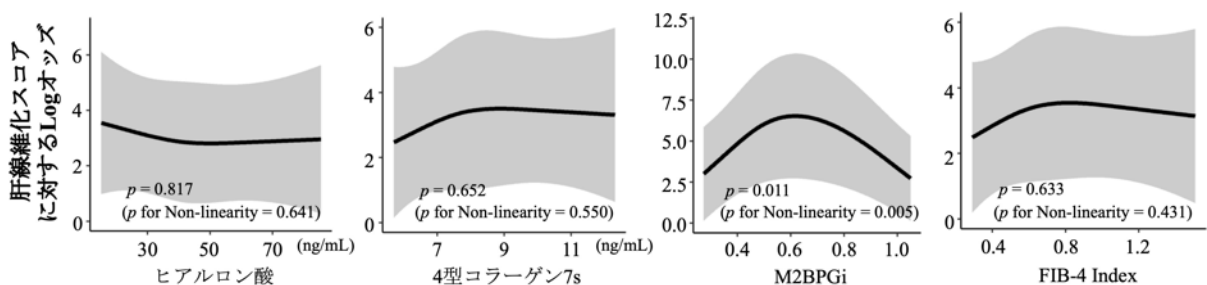
**②痛みを伴わずに肝線維化を評価できるツールである超音波エラストグラフィによる肝硬度は、術後の肝線維化の程度を的確に反映できない**

肝硬度（肝臓の硬さ）は術後年数に伴って上昇しプラトーに達する傾向にあります（下図 a）。しかし、肝硬度は Fontan 術後の肝線維化スコアと有意な関係性がありません（下図 b）。肝硬度は門脈圧と関連する傾向が認められ（下図 c）、そのため線維化スコアとの関連性が低下するのではないかと考えています。



**③日常診療で用いられる血液検査による線維化マーカーは、術後の肝線維化の程度を的確に反映できない**

ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7s、APRI、FIB-4 Index、FibroTest など日常診療で用いられる線維化マーカーは、Fontan 術後の肝線維化スコアとの関連性が認められませんでした（下図）。M2BPGi (Mac2 Binding Protein Glucosylation Isomer) は術後肝線維化スコアと逆 U 字形の有意な関連性が認められましたが（下図）、実臨床で用いられる関連性ではありません。



結論としては、Fontan 術後の長期経過における合併症として、従来の検査手法（超音波エラストグラフィや血液検査）では的確な評価が難しい特異な肝線維化の進展が認められます。したがって、術後患者の方々には少なくとも術後 10 年以降は肝臓の合併症の有無につ

いて専門的な医療機関で定期的な診療を受けていただき、有用なバイオマーカーや画像検査手法が確立されるまでは、従来検査による肝線維化評価の信頼性に注意を払い、場合によっては肝生検による組織学的な検査が必要とされることをご留意いただきたいと思います。

### <今後の展開>

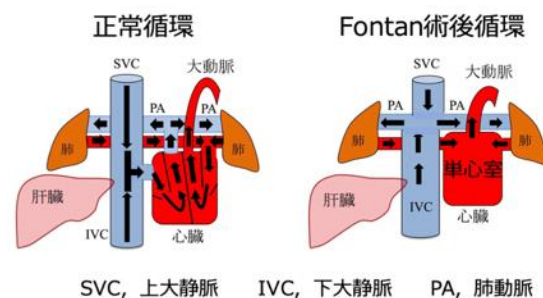
今回の研究を通じて得られた肝組織と血清を有効活用し、Fontan 術後の肝線維化を的確に評価しうる世界初の新規バイオマーカーの探索を進め、国内に数千人いるとされる Fontan 術後患者の方々の肝臓診療のために役立てたいと考えています。

### <資金情報>

本研究は、日本学術振興会 若手研究 (18K15725) と国立国際医療研究センター 国際医療研究開発費 (30A2001、20A2015) の対象研究です。

### <補足説明>

※1 Fontan 手術：下大静脈を導管や心内トンネルなどを介して肺動脈につなげる手術であり、先天性の複雑心奇形（単心室症など）に対する代表的な姑息的修復術です（右図）。



#### 【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学  
担当：准教授 徳原 大介  
TEL：06-6645-3816  
E-mail：[m1155519@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:m1155519@med.osaka-cu.ac.jp)

#### 【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課  
担当：上嶋 <sup>かみしま</sup> 健太  
TEL：06-6605-3411  
E-mail：[t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp](mailto:t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp)