

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08280

研究課題名（和文）腸内細菌叢関連凝固異常を標的とした難治性門脈血栓症の治療法の開発

研究課題名（英文）Development of treatment for intractable portal vein thrombosis targeting intestinal flora-related coagulation disorders

研究代表者

鷹取 元（Takatori, Hajime）

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：60613734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：門脈血栓症例を集積し、アンチトロンビン活性低下例では生命予後が不良であり、とくに肝不全死に関わる因子であることを解明し、英文論文として発表した。また門脈圧亢進症例のサルベージ治療として臨床的に注目されている門脈圧低下目的での部分脾動脈塞栓術（PSE）や脾臓摘出術における門脈血栓の出現に対する抗凝固治療でのコントロール困難例においては門脈圧亢進症状が増悪し、消化管出血イベントの増加、さらに生命予後へ影響することを国内外の学会で発表した。門脈血栓症例に対するDOAC投与症例での治療成績、奏功例における治療前後のFDPの有意に低下、Yerdel分類Grade2/3での奏効率の低下をあきらかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

門脈血栓症例を集積し、抗凝固療法の有効性および再燃、臨床経過との関連を解析した。アンチトロンビン活性低下は有意に生命予後が不良であり、とくに肝不全死に関わる因子であることを解明し、英文論文として発表した。また門脈圧亢進症例のサルベージ治療として臨床的に注目されている門脈圧低下目的での部分脾動脈塞栓術（PSE）や脾臓摘出術における門脈血栓の出現に対する抗凝固治療でのコントロール困難例においては門脈圧亢進症状が増悪し、消化管出血イベントの増加、さらに生命予後へ影響することを国内外の学会で発表し、論文化の予定である。

研究成果の概要（英文）：We collected cases of portal vein thrombosis and found that patients with reduced antithrombotic activity had a poor prognosis, and in particular, that it was a factor related to death from liver failure. In addition, we published a paper in an overseas academic society that showed that in cases of partial splenic artery embolization (PSE) to lower portal vein pressure, which is attracting clinical attention as a salvage treatment for patients with portal hypertension, and in cases of difficulty in controlling anticoagulation treatment for the appearance of portal vein thrombi in splenectomy, symptoms of portal hypertension worsen, leading to increased gastrointestinal bleeding events and further affecting life prognosis. The results of treatment of patients with portal vein thrombosis treated with DOAC, the significant decrease in pre- and post-treatment FDP in successful cases, and the response rate in Yerdel classification 2/3 were presented at an overseas academic conference.

研究分野：消化器内科

キーワード：門脈血栓 肝硬変

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝硬変における門脈血栓は予後悪化の原因になるが、抗凝固療法に難治性の門脈血栓についてその原因は明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

門脈血栓患者に対する抗凝固療法臨床試験において治療効果と腸内細菌叢関連因子の相関を解析、門脈血栓患者便細菌叢移植マウスにおける凝固異常のメカニズムの解明の2点を柱としてこの仮説を実証し、門脈血栓難治例に対する治療法の開発のターゲットを見出す

### 3. 研究の方法

**(a) 抗凝固療法による治療**：肝硬変に合併した門脈血栓症例40例についてダナパロイドNaもしくはエドキサバンによる抗凝固療法を14日間行う臨床試験を実行する。

治療前後の血栓体積をCTかつエコーにて測定し、治療有効例(75%以上縮小)と非有効例を判定する。また肝予備能Child-Pugh score判定、線維化マーカー測定、フィブロスキャンによる肝硬度測定、内視鏡による静脈瘤評価を行い被験者の背景肝の特徴を把握する。

**(b) 便検査**：

同試験の開始前に便を採取しDNAを抽出し、シーケンサMiseqを用いて16SrRNA V3-4領域の増幅を行い細菌の同定を行う。便のプロテアーゼ活性をゼラチン培地の分解による定性法と、便中MMP9の定量による方法から測定する。コントロールとして健常者の便や血液も試験とは別に採取し検査する。

**(c) 血液検査**：

同試験開始前の血液を用いて凝固因子・線溶因子(プロトロンビン時間、APTT、AT-III、FDP、PIC、TAT、各種凝固因子測定)を測定する。また血中LPSも測定する。さらにLPSとは別に細菌が門脈に移行し血栓形成に影響する可能性も考えられるため、血漿中DNAを抽出し16SrRNA増幅シーケンシングから血中細菌を同定する。

**(d) 相関解析**：抗凝固の治療効果とaの臨床データ、b,cの細菌関連データの相関を解析する。

### 4. 研究成果

門脈血栓(PVT)症例を集積し、抗凝固療法の有効性および再燃、臨床経過との関連を解析した。門脈血栓症のみならず、肝硬変症例において低下する症例が多い、抗凝固因子であるアンチトロンビン活性に着目し、門脈血栓の臨床経過とアンチトロンビン活性低下、とくに生命予後について解析し、アンチトロンビン活性55%未満の症例においては、そうでない症例と比較して有意に生命予後が不良であり、とくに肝不全死に関わる因子であることを解明した。上記については英文論文として発表した。また、近年肝硬変、門脈圧亢進症例のサルベージ治療として臨床的に注目されている門脈圧低下目的での部分脾動脈塞栓術(PSE)や脾臓摘出術における門脈血栓の出現頻度や臨床経過への影響について検討した。脾摘術後あるいはPSE後の経過で門脈血栓症を合併し、抗凝固治療でのコントロール困難例においては門脈圧亢進症状が増悪し、消化管出血イベントの増加、さらに生命予後へ影響することを、国際学会(アジア太平洋肝臓学会)、日本消化器病学会総会および日本門脈圧亢進症学会総会において発表し、論文化の予定である。

門脈血栓症に対する経口抗凝固薬では長くワルファリンが用いられてきたが、近年PVTに対するDOACの有効性を示す報告が散見されており、特定臨床研究において有効性と安全性を検討しており、さらに実臨床での成績と合併症について検討した。肝予備能はChild-Pugh A 53.1%、B 46.9%で、PVTの血栓の占拠部位、範囲を示すYerdel分類はGrade1(61.2%)/2(36.7%)/3(2.0%)であった。治療成績は著効(59.2%)/有効(12.2%)/無効

(26.5%)で、治療前後の FDP は奏功群/無効群：-46.3%/-6.1 %と奏功群で有意に低下し (P<0.005) 血液検査による PVT の治療効果の推測が可能であった。また、Yerdel 分類による奏功率について検討すると Grade1/2+3：86.2/52.6 %で、Grade1 で奏功率が高かった (P<0.05)。一方で出血性有害事象が 8.2%でみられ、出血源が同定できないものの Hb 2 g/dL 以上の低下例も認められた。

門脈血栓症例の腸内細菌叢解析については、症例の集積に難渋しており、現在解析途中であり、今後学会発表、論文化を計画している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suda Tsuyoshi, Takatori Hajime, Hayashi Takehiro, Horii Rika, Nio Kouki, Terashima Takeshi, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Shimakami Tetsuro, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Okumura Kenichiro, Kozaka Kazuto, Kaneko Shuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Investigation of Thrombosis Volume, Anticoagulants, and Recurrence Factors in Portal Vein Thrombosis with Cirrhosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 177 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life10090177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa Masaki, Takatori Hajime, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Arai Kuniaki, Matsuda Koichiro, Urabe Takeshi, Inamura Katsuhisa, Komura Takuya, Mizuno Hideki, Fuchizaki Uichiro, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Takata Noboru, Toyama Tadashi, Shimakami Tetsuro, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 50
2. 論文標題 Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 871 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13505	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terashima Takeshi, Honda Masao, Toyama Tadashi, Shimakami Tetsuro, Shimizu Ryogo, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Kaneko Shuichi	4. 巻 35
2. 論文標題 IL 28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashiba Tomomi, Yamashita Taro, Takatori Hajime, Kaneko Shuichi et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 269 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2020.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 宮澤正樹、鷹取 元
2. 発表標題 Changes in endoscopic findings of portal hypertension due to splenectomy and partial splenic artery embolization
3. 学会等名 アジア太平洋肝臓学会オンコロジー2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓症に対するエドキサバン投与の安全性と有効性の前向き研究
3. 学会等名 日本消化器病学会週間2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈圧亢進症改善目的での脾摘・PSEの治療成績と問題点
3. 学会等名 第29回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須田 烈史, 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓の体積と最大体積の相関, CT値と治療後再増悪に関わる検討
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 アンチトロンビン活性低下は門脈血栓症の臨床経過予想に有用である
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 脾摘後門脈血栓症の臨床的特徴
3. 学会等名 第28回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶喜一郎, 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓合併肝硬変症例におけるアンチトロンビン活性値による予後予測の試み
3. 学会等名 第29回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓治療の予後への影響とedoxaban投与の現状
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓治療とアンチトロンビン活性の肝硬変症例予後への影響
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓治療の最前線
3. 学会等名 第27回日本門脈圧亢進症学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓治療の予後への影響とedoxaban投与の現状
3. 学会等名 第27回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須田烈史、鷹取 元
2. 発表標題 Investigation of Thrombosis Volume, Clinical Efficacy, Recurrence and Prognosis Factors in Portal Vein Thrombosis with Cirrhosis
3. 学会等名 JDDW2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷹取 元
2. 発表標題 門脈血栓治療のポイント
3. 学会等名 第5回北陸門脈圧亢進症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hajime Takatori, Xingshun Qi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 171
3. 書名 Portal Vein Thrombosis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-



6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	飯田 宗穂  (Iida Noriho)  (40705604)	金沢大学・附属病院・講師    (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関