

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12866

研究課題名(和文)肝線維化抑制を目指した血管内皮機能評価による治療効果予測への試み

研究課題名(英文) Evaluation of the Effects of Treatment by Vascular Endothelial Function for Inhibition of Hepatic Fibrosis

研究代表者

末永 弘美 (Suenaga, Hiromi)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：10372707

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)：本課題では、慢性肝疾患(CLD)の心血管イベントリスクの低さに着目し、動脈硬化、血管内皮機能、心拍出量、血中一酸化窒素(NO)の評価を実施した。更に門脈圧亢進性の合併症に対する経皮的血管内治療法であるPSE(Partial Splenic Embolization)、B-RTO(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration)の術前後に、NO調節経路として注目される内因性NOS阻害剤ADMA(メチルアルギニン誘導体)を含むDDAH/ADMA/NOS/NO経路の分析を行い、NO上昇の機序およびその病態悪化への影響を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

門脈圧亢進症は、肝硬変により門脈圧が上昇し、様々な合併症を引き起こす病態として知られている。この治療法として、外科的治療のほか、内視鏡的治療や経皮的血管内治療、さらには薬物療法としてプロロッカー、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB: angiotensin II receptor blocker)などの複数の選択肢が挙げられるが治療方法の選択ガイドラインは明らかになっていない。循環器領域の視点からNO調節経路と病態との関連が明らかになれば治療方法選択のガイドラインが明らかになる可能性もある。

研究成果の概要(英文)：Focusing on the low risk of cardiovascular events in chronic liver disease (CLD), arterial stiffness, vascular endothelial function, cardiac output, and blood nitric oxide (NO) were evaluated. Furthermore, before and after percutaneous endovascular procedures such as PSE (Partial Splenic Embolization) and B-RTO (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) for portal hypertensive complications, endogenous NOS inhibitor ADMA (methylarginine derivative), which is attracting attention as a NO-regulating pathway, and examined the mechanism of NO elevation and its effect on the pathogenesis of the disease.

研究分野：画像診断学

キーワード：慢性肝疾患 血管内皮機能 一酸化窒素 PSE B-RTO 心拍出量 DDAH/ADMA/NOS/NO経路 門脈圧亢進症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

門脈圧亢進症は、肝硬変により門脈圧が上昇し、様々な合併症を引き起こす病態として知られている。門脈圧上昇に伴って側副血行路が形成され、それによって生じた胃・食道静脈瘤が破裂、出血を来すと致死状況へと陥る。この治療法として、外科的治療のほか、内視鏡的治療や経皮的血管内治療(IVR: Interventional Radiology)、さらには薬物療法として ブロッカー、アンジオテンシン 受容体拮抗薬 (ARB: angiotensin II receptor blocker) などの複数の選択肢が挙げられる。しかしながら、治療方法の選択優先順位については不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、慢性肝疾患の心血管イベントのリスクの低さに着目し、慢性肝炎および肝硬変患者の血管内皮機能および動脈硬化関連検査によって、一般的に血中 NO が増加傾向にあるとされる慢性肝疾患と動脈硬化の関連を明らかにし、NO 調節経路として注目される内因性 NOS 阻害剤 ADMA(メチルアルギニン誘導体)を含む DDAH/ADMA/NOS/NO 経路の分析を行い、NO 上昇の機序およびその病態悪化への影響を検証する。DDAH(Dimethylarginine dimethylaminohydrolase)は NOS (nitric oxide synthase) 阻害剤である ADMA (asymmetric dimethylarginine) の代謝に関与する主要な酵素であることから、DDAH、ADMA、NO を解析することによって NO 調節経路における障害の有無を検証することを目的とした。さらに、門脈圧亢進症の門脈圧亢進症の経皮的血管内治療施行前後の NO 調節経路の変化を比較・分析することによって、NO および血管内皮機能の治療効果予測因子としての有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

消化器内科受診中の慢性肝疾患患者 (CLD) に対し、FMD 検査による血管内皮機能、心エコーによる心拍出量、頸動脈エコーによる動脈硬化、腹部エコーによる門脈の「うっ血係数および血中 NO 等の測定を実施した。

さらに、門脈圧亢進症(脾機能亢進・胃静脈瘤・肝性脳症など)に対する PSE(Partial Splenic Embolization)、B-RTO(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration)を施行された患者を対象に、各治療の前後(治療前1週間、治療1か月後)で以下の項目の検査を実施した。

超音波検査：血管内皮機能検査 (flow mediated dilation: FMD)、心臓超音波検査法による心拍出量など心機能評価

血中 DDAH, ADMA, NO (ELISA 法) 濃度

4. 研究成果

CLD 患者では、頸動脈エコーによる動脈硬化(粥状変性、硬化変性)の進展は認められず、多くの場合正常に保たれており、FMD 検査法による血管内皮機能も健常者と同程度に保たれていた。この結果より、血管内皮機能が良好に保たれていたことにより動脈効果の進展が抑制され、心血管イベントの発症が低いと考えられた。

さらに、血管作動物質である NO や ET-1 は慢性肝炎 (CH) で上昇傾向を示し、CH は低値を示したものの肝硬変 (LC) では重症度に伴い NO が上昇する傾向を認めた。この結果から、CH では

NOの抗酸化作用によって血管内皮機能は保たれていることが示唆された。

また、心拍出量と門脈のうっ血係数には正の相関関係を認めたことから、肝硬変におけるHyperdynamic circulation状態では心拍出量の増加に伴って門脈圧が上昇することも示唆された。

一方、経皮的血管内治療法であるBRT0,PSEともに治療前後の心拍出量では治療後に低下傾向を認め、血管内皮機能は上昇傾向を認めた。さらにNO調節経路のDDAHは治療後で上昇、ADMAは軽度上昇、NOは著明に減少していた。これによって、治療によってADMAが抑制されることによってNO活性に繋がっており、更には肝線維化の抑制につながる可能性も示唆された。

したがって、血中のNO濃度やそれに変わる血管内皮機能評価はCLDの重症度を反映しており、経皮的血管内治療法であるBRT0,PSEは単に門脈圧亢進症の合併症の治療だけでなく、血中NOの低下による肝線維化の抑制につながる可能性も示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

〔図書〕 計0件

〔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	石川 剛 (Ishikawa Tsuyoshi) (20569305)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (15501)	

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