

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08338

研究課題名（和文）慢性肝疾患において肝線維化が改善すると門脈圧は低下するか？

研究課題名（英文）Does portal pressure in chronic liver disease decrease as liver fibrosis improves?

研究代表者

打田 佐和子（Uchida-Kobayashi, Sawako）

大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60382074

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：門脈圧亢進症の診断のため、肘静脈からの門脈圧測定法を確立した。C型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウイルス薬（DAA）治療によりC型肝炎ウイルス（HCV）が排除されると、肝機能や肝線維化マーカーは改善するが、HCV排除後も門脈圧および食道胃静脈瘤が悪化する症例があること、M2BPGiや肝弾性度は静脈瘤悪化予測に有用であることがわかった。また、非代償性C型肝炎患者においてもHCV排除により細胞機能と門脈圧亢進症の改善が期待でき、治療前の脾臓容積が門脈圧亢進症改善予測に有用であることがわかった。門脈圧低下のメカニズムについても、動物実験で線維化改善モデルを作成し、解析を継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、C型肝炎において抗ウイルス治療によりHCVが排除されると、肝線維化および細胞機能、門脈圧亢進症の改善が期待できることが明らかとなり、進行例においても抗ウイルス治療の意義が示された。一方、門脈圧亢進症の改善が乏しい例もあり、抗ウイルス治療の限界も明らかとなった。慢性肝疾患の予後を改善するには、原因排除のみでなく、肝線維化および門脈圧に関連するメカニズムを解明し、それをターゲットとした新たな治療法の開発が必要である。門脈圧低下に関連するメカニズムおよび門脈を主とする腹部血管系の再生機構を解明できれば、組織修復に関わる病態医学理解の構築に寄与すると考えられ、その意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：We established a method to measure portal vein pressure from a cubital vein to diagnose portal hypertension. When hepatitis C virus (HCV) is eliminated by direct-acting antiviral (DAA) treatment for chronic type C liver disease, liver function and liver fibrosis markers improve, but we found that portal vein pressure and esophagogastric varices worsen in some cases even after HCV elimination, and that M2BPGi and liver elasticity are useful for predicting the worsening of varices. We also found that HCV elimination can be expected to improve cellular function and portal hypertension even in patients with decompensated type C cirrhosis, and that pre-treatment splenic volume is useful for predicting improvement in portal hypertension. We are also continuing to analyze the mechanism behind the decrease in portal vein pressure by creating an improved fibrosis model in animal experiments.

研究分野：肝臓病学

キーワード：門脈圧亢進症 慢性肝疾患 肝線維化 HVPG

1. 研究開始当初の背景

本邦には B・C 型ウイルス性肝炎、アルコール性・非アルコール性脂肪肝炎、原発性胆汁性胆管炎や自己免疫性肝炎などを総計すると約 500 万人程度の慢性肝疾患患者が存在し、その 1 割に当たる約 40~50 万人が肝硬変である。病因の如何を問わず、慢性肝障害は肝線維化を惹起し、高度線維化例では肝硬変に至る。肝硬変になると肝臓実質の線維化や腹部血管系の変化 (hyperdynamic state) が生じて門脈圧が上昇し、門脈圧亢進症に伴う様々な合併症、即ち腹水、消化管出血、肝性脳症などが出現して肝不全および死亡のリスクが高まる。近年、抗ウイルス薬を含む様々な治療薬の開発により、これまで非可逆的と考えられていた肝線維化が改善することが臨床医学的に確認できるようになった。しかしながら、肝線維化の改善と共に、上昇した門脈圧は低下するのか、低下するならどのような分子・細胞機序が関わるのかについては検討がなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、門脈圧亢進症を多面的に、かつ、経時的に評価し、治療により線維化の改善と共に門脈圧が低下することを臨床医学的に確定することである。C 型慢性肝疾患において、抗ウイルス治療によりウイルスが駆除されると、肝線維化のステージが後退する。この際、同時に上昇した門脈圧は低下するかどうか、低下するなら線維化改善過程で変化した肝星細胞がどのように他の分子・細胞と共同して門脈圧低下のメカニズムに参与するかを、臨床医学的に検討すると同時に動物モデルを用いて解明することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

- 1) C 型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 治療前後で、消化管内視鏡検査 (食道胃静脈瘤、直腸静脈瘤の評価)、経カテーテル的検査 (肝静脈楔入圧較差 (hepatic venous pressure gradient; HVPG) 測定による門脈圧測定)、血液検査 (一般、生化学検査、M2BPGi やオートタキシンなど線維化マーカー)、超音波検査 (肝・脾臓硬度測定、肝内血流評価など)、CT や核医学検査 (経直腸門脈シンチ) による全身の血行動態評価、肝生検による病理組織検査を実施。肝線維化改善と門脈圧および門脈圧亢進症状の変化 (改善) を評価し、それにかかわる因子を検討する。
- 2) 動物モデル実験を行い、門脈圧低下に関わる分子を同定する
肝硬変モデルラット (四塩化炭素あるいはチオアセトアミドの12週間投与) を作製し、門脈圧亢進症の存在を組織学的および血行動態的に確認する。次に、これらの肝臓毒の投与を中止して線維化 regression モデルを作製する。線維化 regression モデルでの肝星細胞の動態と門脈圧 (肝微小循環および体内大循環) の変化を検討する。

4. 研究成果

肘静脈からの門脈圧 (肝静脈楔入圧較差 (hepatic venous pressure gradient; HVPG)) 測定法を確立した。

Utility of minimally invasive measurement of hepatic venous pressure gradient via the peripheral antecubital vein. Yamamoto Akira, Kawada Norifumi, Jogo Atsushi, Murai Kazuki, Kotani Kohei, Kageyama Ken, Hamamoto Shinichi, Sohga Etsuji, Uchida-Kobayashi Sawako, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Miki Yukio. Gut. 2021 Jun;70(6):1199-1201.

C型慢性肝疾患に対するDAA治療前後の門脈圧・門脈圧亢進症として食道胃静脈瘤の変

化について検討し、それらを予測する因子を探索した。DAA治療によりC型肝炎ウイルス(HCV)は高率に排除され、肝機能や肝線維化マーカーは改善したが、HCV排除後も門脈圧および食道胃静脈瘤が悪化する症例があった。治療前、治療後(HCV排除後)ともに、M2BPGiおよび肝弾性度は静脈瘤を有する症例で高値であり、HVPGとの相関もあった。M2BPGi、肝弾性度ともに治療後は治療前より低下したが、治療後静脈瘤悪化例では低下が乏しく高値で持続する傾向があった。M2BPGi、肝弾性度は治療前後の静脈瘤存在や治療後悪化予測に有用であった。

Serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer predicts esophagogastric varices in cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection treated with IFN-free direct-acting antiviral agent: M2BPGi levels predict varices in SVR patients. Kikukawa Kanako, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Yoshida Kanako, Kotani Kohei, Motoyama Hiroyuki, Kozuka Ritsuzo, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi. *Ann Hepatol.* 2020;19(4):367-372.

抗ウイルス治療によりHCVは高率に排除され、肝機能や肝線維化マーカーは改善したが、非代償期肝硬変においてはHVPGの低下(改善)は有意ではなかった。HVPGとM2BPGi、肝弾性度、血清オートタキシン、肝細胞機能との検討では、良好な相関を確認できた。また、HVPGと門脈圧亢進症に伴う合併症としての食道胃静脈瘤および門脈血栓症との関連性が確認できた。経直腸門脈シンチグラフィも門脈圧および門脈圧亢進症の診断に有効な検査法であることがわかった。

Per-rectal portal scintigraphy as an alternative measure of hepatic venous pressure gradient in chronic liver disease: a preliminary report. Kotani Kohei, Uchida-Kobayashi Sawako, Yamamoto Akira, Kawamura Etsushi, Enomoto Masaru, Higashiyama Shigeaki, Kawabe Joji, Shiomi Susumu, Tamori Akihiro, Kawada Norifumi. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021;41(4):334-341.

非代償性C型肝炎関連肝硬変患者を対象に解析した。重度の門脈圧亢進症の割合は、HCV排除後に減少し($p = 0.046$)、HVPGが低下した患者では、上昇した患者よりも治療前の脾臓容積が小さいことがわかった($p = 0.028$)。非代償性C型肝炎関連肝硬変患者においてもHCVを排除すると、細胞機能と門脈圧亢進症の改善が期待できる。

Short-term hepatocyte function and portal hypertension outcomes of sofosbuvir/velpatasvir for decompensated hepatitis C-related cirrhosis. Kotani Kohei, Enomoto Masaru, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Yukawa-Muto Yoshimi, Odagiri Naoshi, Motoyama Hiroyuki, Kozuka Ritsuzo, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Kageyama Ken, Yamamoto Akira, Yoshida Atsushi, Higashiyama Shigeaki, Kawabe Joji, Kawada Norifumi. *J Gastroenterol.* 2023;58(4):394-404.

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 3件）

1. 著者名 Kotani Kohei, Enomoto Masaru, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Yukawa-Muto Yoshimi, Odagiri Naoshi, Motoyama Hiroyuki, Kozuka Ritsuzo, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Kageyama Ken, Yamamoto Akira, Yoshida Atsushi, Higashiyama Shigeaki, Kawabe Joji, Kawada Norifumi	4. 巻 58
2. 論文標題 Short-term hepatocyte function and portal hypertension outcomes of sofosbuvir/velpatasvir for decompensated hepatitis C-related cirrhosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 394 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01963-2	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 Kotani K, Uchida-Kobayashi S, Yamamoto A, Kawamura E, Enomoto M, Higashiyama S, Kawabe J, Shiomi S, Tamori A, Kawada N.	4. 巻 41
2. 論文標題 Per-rectal portal scintigraphy as an alternative measure of hepatic venous pressure gradient in chronic liver disease: A preliminary report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Physiol Funct Imaging.	6. 最初と最後の頁 334-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cpf.12703	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 Kikukawa Kanako, Uchida-Kobayashi Sawako, Tamori Akihiro, Yoshida Kanako, Kotani Kohei, Motoyama Hiroyuki, Kozuka Ritsuzo, Hagihara Atsushi, Fujii Hideki, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 19
2. 論文標題 Serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer predicts esophagogastric varices in cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection treated with IFN-free direct-acting antiviral agent: M2BPGi levels predict varices in SVR patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hepatology	6. 最初と最後の頁 367 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aohep.2020.04.002	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 Yamamoto Akira, Kawada Norifumi, Jogo Atsushi, Murai Kazuki, Kotani Kohei, Kageyama Ken, Hamamoto Shinichi, Sohgwawa Etsuji, Uchida-Kobayashi Sawako, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Miki Yukio	4. 巻 -
2. 論文標題 Utility of minimally invasive measurement of hepatic venous pressure gradient via the peripheral antecubital vein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-322367	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 Kotani Kohei, Uchida Kobayashi Sawako, Yamamoto Akira, Kawamura Etsushi, Enomoto Masaru, Higashiyama Shigeaki, Kawabe Joji, Shiomi Susumu, Tamori Akihiro, Kawada Norifumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Per rectal portal scintigraphy as an alternative measure of hepatic venous pressure gradient in chronic liver disease: a preliminary report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Physiology and Functional Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cpf.12703	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小谷晃平、田守昭博、河田則文
2. 発表標題 C型非代償性肝硬変の抗ウイルス治療による肝細胞機能と門脈圧の変化
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植嶋哲也、打田佐和子、小谷晃平、武藤芳美、小田桐直志、小塚立蔵、元山宏行、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、榎本大、田守昭博、河田則文
2. 発表標題 C型非代償期肝硬変における門脈圧亢進症に対する直接作用型抗ウイルス剤治療の効果
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 打田佐和子、小谷晃平、元山宏行、武藤芳美、小田桐直志、小塚立蔵、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、榎本大、田守昭博、河田則文
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス排除後の門脈圧亢進症に対する肝弾性度測定の有用性
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 小谷晃平、田守昭博、河田則文
2. 発表標題 門脈圧亢進症の診断における肝静脈圧較差と血清オートタキシン濃度との関連
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 打田 佐和子、菊川 佳菜子、田守 昭博、岡田 真穂、野々村 綾実、小田桐 直志、吉田 香奈子、小塚 立蔵、小谷 晃平、元山 宏行、萩原 淳司、榎本 大、河田 則文.
2. 発表標題 C型肝炎硬変に対するDAA治療前後の食道胃静脈瘤についての検討
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 小谷晃平、岡田真穂、野々村綾実、池永寛子、小田桐直志、吉田香奈子、元山宏行、小塚立蔵、川村悦史、萩原淳司、打田佐和子、榎本大、田守昭博、河田則文.
2. 発表標題 C型非代償性肝硬変の抗ウイルス治療前後における肝線維化と門脈圧の検討
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 武藤（湯川）芳美、打田佐和子、小谷晃平、小田桐直志、榎本大、河田則文.
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス排除後の門脈圧亢進症に対する肝弾性度測定の臨床的有用性
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

〔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	LE THITHANHTHUY (Thuy Le Thi Than) (10572175)	大阪公立大学・大学院医学研究科・特任講師 (24405)	
研究分担者	小谷 晃平 (Kotani Kohei) (50711793)	大阪公立大学・大学院医学研究科・病院講師 (24405)	

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
---------	---------