

京都府公立大学法人若手研究者・地域未来づくり支援事業研究成果報告書

	(所 属)	(職名・学年)	(氏 名)
研究者 (研究代表者)	京都府立医科大学 消化器内科	助教	石破 博
研究の名称	京都北部地域における慢性肝疾患患者の予後因子の検討		
研究の キーワード	肝線維化、肝硬変、門脈圧亢進症		
研究の概要	<p>京都北部地域は、京都府内並びに全国的にみても高齢化が進んでいる地域である。ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎などの慢性肝疾患の予後は肝線維化の程度に規定され、線維化の高度進行例では、肝発がんや心血管イベントが有意に増加することが知られている。また年齢は心血管疾患や肝疾患の発症リスクを増加させることが知られている。</p> <p>そこで本研究では、慢性肝疾患の予後を規定する肝発癌や肝不全、心血管イベントについて、北部地域における慢性肝疾患患者を対象に、その発生率、死因などについて疫学的調査を行う。</p> <p>また現在、肝線維化の評価には肝生検が必須であるが、本研究にて腹部超音波検査にて Sheer wave elastography で評価した肝硬度と肝血流（門脈、肝静脈）との関係性を評価、門脈圧、肝線維化についての統計学的モデリングを行う。さらに心血管イベントの原因となる動脈硬化で高発現する酸化 LDL コレステロール受容体 LOX-1 に着目し、その血清中、肝組織におけるタンパク発現を解析し、動脈硬化と肝疾患の関係について検討する。</p>		
研究手法	<p>2012年4月1日から京都府立医科大学附属北部医療センター（以下、当院）の消化器内科外来に慢性肝疾患で通院中の患者約400名を対象に、肝がん、心血管イベントの発生率、死因について縦断的に調査する。</p> <p>また肝癌、心血管イベントのリスクとなる肝線維化評価について、血液検査データ・画像検査所見などから推定される発がんリスクに応じて、3-12ヶ月ごとに、IV型コラーゲン7sの測定や線維化の指標である FIB4 index を算出、腹部超音波検査により Sheer wave elastography を用いて肝硬度の測定を行い、合わせてパルスドプラー検査にて肝静脈、門脈血流、血管抵抗の測定を行う。心血管イベントのリスク評価に、頸動脈エコーにより頸動脈内膜中膜複合体の厚さと ABI/TBI の測定を年に1回実施する。HBV 既感染やアルコール摂取、喫煙、コーヒー摂取が肝発癌に与える影響を探索的に評価するため、HBV ウイルスマーカーの評価、アルコール摂取状況、喫煙状況についても定期的に聴取する。データは1年に1回集計する。なお肝生検については、血液生化学検査や腹部エコーで肝障害の</p>		

	<p>進展が疑われ、線維化進展の評価が医療的に必要と診断され、かつ、肝生検の手技、合併症について同意を得られた患者を対象とする。</p> <p>統計解析は、SPSS ver25 ならびに R ver3.41 を用いて行う。患者の年齢、性別、身長、体重など臨床所見、一般生化学的所見、画像所見（腹部エコー、CT 検査や MRI 検査）、肝病理学的所見、慢性肝疾患の治療歴、肝発癌の有無、予後（生存期間、死因）などについて、頻度、平均値、中央値などを算出し、高年齢における慢性肝疾患の特徴を検討する。累積発がん率や生存曲線に関しては Kaplan-Meier 法にて行う。また門脈圧・肝線維化の統計学的モデリングは、ベイズ統計モデリングを用いる。</p> <p>動脈硬化の血管壁に高発現し、動脈硬化進展の原因タンパクの一つである酸化 LDL コレステロール受容体 LOX-1 について、日常臨床で採取した血液の残血清を用いて Sandwich ELISA 法を用いて測定する。また我々は以前、LOX-1 が肝線維化の進展に伴い、肝臓で高発現する可能性があることを報告したが、本研究で実施した肝生検の組織切片を用いて免疫染色を行い、LOX-1 の発現と肝線維化との関連について評価する。ELISA 法並びに免疫染色は、匿名化し保存された血清、組織切片の必要量を北部医療センターで準備し、血清はドライアイス下で、組織切片は常温下で、京都府立医科大学（以下、本学）消化器内科学教室へ搬送、測定・染色を行う。測定が終了した残血清は速やかに本学消化器内科学教室で破棄する。</p> <p>本研究は、本学倫理委員会の認可を受け（ERB-C-1058）、臨床検査データと試料の収集を行った。</p>
<p>研究の成果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ C 型肝炎治療の効果について <p>これまで C 型慢性肝炎治療を受け、SVR が得られた 75 歳以上を高年齢者群、未満を若年者群とした。高年齢者群は 24 名、若年者群は 81 名。FIB4 index は高年齢者で有意に高値であったが、その他背景に差は認めなかった。また治療により両群とも治療直後より有意に AST、ALT の減少、血小板数の増加するが、PT 活性値は高年齢者群では改善しなかった。4 型コラーゲン 7s は若年者群では 2 年目より有意に低下するが、高年齢者群では改善はしなかった。2 年以上の長期で見ると緩やかに高年齢者群でもアルブミンの改善を認めた。以上より治療により高年齢者でも肝機能は改善する。しかし高年齢者では長期の罹患期間のため肝線維化が進展しており肝線維化は改善しない可能性があり、肝発がんに対し注意が必要であると思われる。</p> ・ 門脈圧亢進症ならびに門脈圧評価について <p>腹部超音波検査にて肝静脈、門脈右枝の血流、肝硬度を測定した全 178 名を対象とした。肝機能正常群 21 名、慢性肝炎群 106 名、肝硬変群 51 名であった。年齢中央値は 70 歳（19- 90 歳）、主な病因の比率は HCV 54.7%、HBV 12.8%、NAFLD 20.7%、アルコール 17.3%であった。食道胃</p>

	<p>静脈瘤、腹水の合併率は各々10.7%、3.9%であった。各肝血流と肝線維化マーカーの関連について検討したところ、左肝静脈では Vp、Vm、BVF とともに肝線維化マーカー、LSM と有意差をもって正の相関を示し、右肝静脈 BVF、門脈右枝の Vp、Vm はこれらのマーカーと負の相関を示した。門脈右枝の BVF は相関を示さなかった。また各群間で比較すると、肝硬変群では、有意に左肝静脈の Vp、Vm、BVF が上昇し、右肝静脈の BVF の減少、門脈右枝の Vp、Vm の減少を認めた。門脈右枝の BVF 自体は変化を認めなかった。</p> <p>今回の検討から肝障害・肝線維化の進展に伴い、門脈・肝静脈の血流が変化することがわかった。一般に肝硬変が進展すると左葉の腫大と右葉の萎縮を認めるが、今回の肝血流の変化は、この臨床経過を反映している可能性がある。(Vp: 最高血流速度、Vm: 平均血流速度、BVF: 平均血流量、LSM: 肝硬度)</p>
<p>今後の期待</p>	<p>治療後の肝発癌に対し厳重なフォローが必要だが、高齢者であってもC型慢性肝炎の積極的治療により肝予備能、栄養状態の改善が得られることが示された。今後も高齢者であっても積極的に治療を行っていく必要がある。</p> <p>門脈圧亢進症について、その病態の進行とともに肝静脈、門脈血流が変化していくことが示された。今後、これらのパラメータを用いて、非侵襲的な門脈圧評価方法を検討していく。</p>
<p>研究発表</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性肝障害における門脈血流・肝静脈血流と肝硬度に関する検討. 第43回日本肝臓学会西部会シンポジウム4. 2019. 12. 12 ・ Association of liver stiffness and blood flow of portal and hepatic vein in chronic liver disease. International Liver Conference 2019. 2019. 10. 2 ・高齢C型慢性肝炎患者の治療後の変化. 第30回日本老年医学会近畿地方会. 2019. 11. 16