

氏名（本籍）	小木曾結衣	（岐阜県）
学位の種類	博士	（医学）
学位授与番号	甲第1244号	
学位授与日付	令和5年5月24日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Usefulness of the Trabecular Bone Score in Assessing the Risk of Vertebral Fractures in Patients with Cirrhosis	
審査委員	（主査）教授	矢部 大介
	（副査）教授	岩田 浩明 教授 山田 陽一

論文内容の要旨

骨粗鬆症は、骨密度低下と骨微細構造劣化を特徴とする全身骨格疾患である。一般的に 55 歳以上の女性、65 歳以上の男性において骨粗鬆症性骨折の合併頻度は増加し、特に高齢者では生命予後に悪影響を及ぼす。肝硬変患者は 20~30%に骨粗鬆症を合併し、非肝硬変患者に比して骨折のリスクが約 2 倍高いことが報告されている。そのため、肝硬変患者の骨粗鬆症性骨折を適切に診断・治療するためには、骨強度を正確に評価することが重要である。

骨強度は骨密度（Bone mineral density : BMD）と骨質（骨微細構造）により規定される。BMD は骨粗鬆症の診断基準を構成するが、骨粗鬆症性骨折において BMD は正常値であることも多い。海綿骨構造指標（Trabecular bone score : TBS）は、腰椎 Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 画像から算出され、骨微細構造の 3 次元パラメーター（骨梁数、骨梁間隙、連結性密度、structure model index）と強く相関することから、骨質の評価として代用される。今回我々は、肝硬変患者の TBS を測定し、椎体骨折のリスクとの関連を横断的に調査した。

【対象と方法】

2018 年 11 月から 2021 年 4 月までに岐阜大学医学部附属病院の肝臓専門外来において、腰部 BMD、TBS、椎体骨折の評価を行った 20 歳以上の肝硬変患者 275 例を対象とした。患者の臨床情報は、骨評価時から 1 か月以内のデータを電子診療記録から収集した。肝硬変の診断は、腹水、食道胃静脈瘤、門脈圧亢進症、血液検査、画像、組織などの臨床所見から肝臓専門医が行った。肝硬変の重症度は、Child-Pugh 分類と MELD スコアを用いて評価した。BMD は DXA 法を用いて測定し、TBS は同部位の DXA 画像から TBS iNsight software を用いて計算した。骨微細構造は TBS>1.31 を骨折低リスク群（正常構造）、1.31-1.23 を中間リスク群、TBS<1.23 を高リスク群に分類した。椎体骨折は腰椎 X 線画像から半定量的方法（Genant 法）を用いて判定した。椎体骨折と TBS に関連する因子は、ロジスティック回帰および重回帰分析モデルを使用して解析した。有意閾値は $p<0.05$ と設定し、統計解析は JMPver9.0.2 を使用した。

【結果】

275 例中、女性は 128 例（47%）、平均年齢は 72 歳、平均 MELD スコアは 9 点、Child-Pugh 分類は Class A（73%）、B（21%）、C（6%）であった。肝硬変の成因は B 型肝炎ウイルス（19%）、C 型肝炎ウイルス（16%）、アルコール性（16%）、その他（50%）であり、女性は自己免疫性肝炎および原発性胆汁性胆管炎、男性はアルコール性肝疾患の頻度が高かった。肝細胞癌は 138 例（50%）に合併し、

その有病率は男性で高かった。

全患者の BMD, BMD T-score (BMD の若年成人比較値), TBS の平均値は, それぞれ 0.92 g/cm², 0.71, 1.35 であった。TBS 分類は骨折低リスク群 180 例 (65%), 中間リスク群 65 名 (24%), 高リスク群 30 名 (11%) であった。椎体骨折は 62 名 (23%) に認められ, その有病率は男性より女性で有意に高かった (33% vs. 14%, p<0.001)。男性と比して女性は, 骨形成と強度に関連する因子 (25-ヒドロキシビタミン D 値, BMD, BMD T-score, TBS) が低値であったが, 年齢, BMI, 糖尿病有病率, 肝重症度については, 男女間に有意差は認められなかった。椎体骨折のある患者は, 椎体骨折のない患者に比して高齢者と女性が多く, 肝予備能, BMD, BMD T スコア, TBS が低値であった。ロジスティック回帰分析にて, 椎体骨折と有意に関連する因子として年齢, 性別, BMD, TBS が抽出された (p<0.001)。椎体骨折に関する TBS と BMD の未調整 OR は, 2.14 (95% CI, 1.69-2.73; p<0.001) および 1.55 (95% CI, 1.26-1.90; p<0.001) であった。年齢, 性別, 肝機能, BMD で調整後の TBS の OR は 2.22 (95% CI, 1.49-3.03; p<0.001) であった。TBS と有意に関連する変数は, 単変量解析で年齢, BMI, MELD スコア, 血清 Ca 値, 25-ヒドロキシビタミン D 値, BMD であった。多変量解析では, 年齢 ($\beta = -0.211$, p<0.001), BMI ($\beta = -0.251$, p<0.001), BMD ($\beta = 0.583$, p<0.001) が TBS と有意に関連し, モデル内の多重共線性は認めなかった。骨粗鬆症治療者を除外しても同様の結果であった。

【考察】

本研究にて, TBS は肝硬変患者において年齢, 性別, 肝機能, BMD とは独立して椎体骨折と関連すること, また同患者における椎体骨折の評価として, TBS が BMD より優れていることが実証された。続発性骨粗鬆症は, 肝疾患の重症度に関係なく肝硬変患者に合併し, ADL・QOL の低下や死亡リスクの増加に影響を及ぼす。骨粗鬆症性骨折の高リスク群スクリーニングにおける TBS の有用性は, 長期コルチコステロイド使用, 関節リウマチ, 慢性腎臓病, 2 型糖尿病などの患者において報告されている。そのため, 特に骨粗鬆症のリスク (アルコール性肝疾患, BMI 低値, 男性性低機能症, 早期閉経, コルチコステロイド使用, 高齢) を有する肝硬変患者は, 日常診療において積極的に TBS 測定を行い, 骨粗鬆症性骨折の早期診断や適切な治療介入に努める必要がある。一方, 本研究の限界として, 横断研究であるため TBS と椎体骨折の因果関係を結論づけることができない点が挙げられる。また栄養状態, 身体活動量, 喫煙, 甲状腺・副甲状腺・性ホルモンなどの未測定因子がバイアスとなる可能性があるため, 前向き研究等による検討が必要である。

【結論】

TBS は肝硬変患者における骨粗鬆症性椎体骨折のリスク評価において有用である。

論文審査の結果の要旨

申請者 小木曾結衣は, 肝硬変における骨粗鬆症性椎体骨折のリスク評価において, 腰椎 dual-energy X-ray absorption 画像から算出される海綿骨構造指標 (Trabecular bone score : TBS) が有用であることを見出した。本研究成果は, 様々な原因から肝硬変にいたる者において, 骨粗鬆症性椎体骨折リスクの予測に少なからず貢献するものと認める。

[主論文公表誌]

Yui Ogiso, Tatsunori Hanai, Kayoko Nishimura, Takao Miwa, Toshihide Maeda, Kenji Imai, Atsushi Suetsugu, Koji Takai, Masahito Shimizu: Usefulness of the Trabecular Bone Score in Assessing the Risk of Vertebral Fractures in Patients with Cirrhosis.

J. Clin. Med. 2022, 11(6), 1562. doi: 10.3390/jcm11061562.