

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

甲第 980 号

氏 名： 華 井 竜 徳
Full Name Tatsunori Hanai

学位論文題目：サルコペニアは肝硬変患者の予後を悪化させる

Thesis Title Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis

学位論文要約：
Summary of Thesis

肝臓は栄養・代謝制御の中心的な役割を担う臓器であり、肝硬変患者は蛋白質・エネルギー低栄養（protein-energy malnutrition: PEM）やサルコペニアを高頻度に合併する。PEM の合併は肝硬変患者の予後を悪化させるため、患者の栄養状態や予後の改善をめざして、経口分岐鎖アミノ酸（branched-chain amino acid: BCAA）製剤などの栄養療法を行うことが、肝硬変診療ガイドラインで推奨されている。サルコペニアは骨格筋量の減少を特徴とし、肝硬変患者において肝機能とは独立した予後因子であるとの報告が散見される。肝硬変患者において早朝空腹時のエネルギー代謝は、健常人の 2～3 日間の絶食状態と同程度の飢餓状態にある。その様な状態では、脂質燃焼の亢進や筋蛋白を分解することで得られたアミノ酸をエネルギー基質として利用するため、肝硬変患者は骨格筋量の減少＝サルコペニアを高頻度に合併すると考えられている。

BCAA は、骨格筋におけるエネルギーや蛋白合成の重要な基質である。BCAA 製剤が肝硬変患者の栄養状態や予後を改善することは既に報告されているが、BCAA 製剤がサルコペニアに及ぼす影響については十分に検討されていない。今回、我々は肝硬変患者におけるサルコペニアの合併頻度を明らかにし、その臨床的特徴・予後を検討するとともに、BCAA 製剤のサルコペニアに対する効果について retrospective な解析を行った。

【対象と方法】

2004 年 3 月から 2012 年 12 月の間に当院に入院した肝細胞癌非合併肝硬変患者 130 例を対象に、retrospective な検討を行った。骨格筋面積は、肝細胞癌のスクリーニングの際に撮影した腹部 CT 画像を用いて計測した。除外基準は活動性悪性腫瘍、急性肝不全、心不全、腎不全、慢性閉塞性肺疾患とした。また BCAA 製剤の本邦の保険診療適応外である、血清アルブミン（Alb）値 3.5 g/dl 以上の患者も除外した。BCAA 製剤（12 g/day）を 1 年以上内服した群を BCAA 群、それ以外を非 BCAA 群と定義し各種検討を行った。患者背景および血液生化学検査値は、腹部 CT 検査施行 2 週間以内のデータを使用した。画像解析ソフト（sliceOmatic V4.3）を用いて第 3 腰椎レベルの骨格筋断面積（cm²）を計測し、得られた面積を身長²（m²）で除すことで skeletal muscle index（SMI）を算出した。サルコペニアの定義は、2012 年の Montano-Loza AJ らの報告に従い、男性は SMI < 52.4 cm²/m²、女性は SMI < 38.5 cm²/m²とした。予後因子は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、生存率は Kaplan-Meier 法および log-rank 検定を用いて比較検討した。

【結果】

対象は男性 76 例（58%）、女性 54 例（42%）であり、年齢平均中央値は 66 歳、BCAA 群は 94 例（72%）であった。患者背景について BCAA 群と非 BCAA 群で差は認めなかった。サルコペニアの合併は 89 例（68%）に認められ男性に多かった（P < 0.001）。またサルコペニア合併症例は、男女共に BMI が低値であった（P < 0.01）。サルコペニアの合併予測を logistic 回帰分析すると、単変量解析では男性、高身長、低 BMI 値が、多変量解析では男性 {Odds ratio (OR) 5.65, P < 0.01}、BMI 低値（OR 0.77, P < 0.0001）が独立した予測因子で

あった。また肝硬変患者の予後因子を解析すると、単変量解析では Child-Pugh 分類の悪化、BCAA 製剤の有無、血清 ALB 値、血清アンモニア値、プロトロンビン時間、サルコペニアの合併が、多変量解析では Child B {Hazard ratio (HR) 2.39, 95% confidence interval (CI) 1.07-5.95, $P = 0.03$ }, Child C (HR 5.49, 95% CI 2.11-15.12, $P < 0.001$), BCAA 製剤の有無 (HR 0.38, 95% CI 0.19-0.79, $P = 0.01$), サルコペニアの合併 (HR 3.03, 95% CI 1.42-6.94, $P < 0.01$) が有意な予測因子であることが明らかになった。平均観察期間は 33 ヶ月で、その間に 46 例が死亡したが (サルコペニア合併群 35 例, 非サルコペニア合併群 11 例), サルコペニアの有無と死因に明らかな関連は認めなかった。患者の生存率は、サルコペニア合併群は非サルコペニア合併群と比較し有意に低下していた ($P = 0.01$)。また BCAA 群は非 BCAA 群と比較し予後良好であった ($P = 0.02$)。BCAA はサルコペニア合併患者の予後を有意に改善したが ($P < 0.01$), 非サルコペニア合併患者への効果は認めなかった ($P = 0.95$)。

【考察】

肝硬変患者は高頻度にサルコペニアを合併し、サルコペニアの合併は同患者の予後を悪化させることが明らかになった。また BCAA 製剤を長期に内服することで、サルコペニア合併肝硬変患者の予後が改善される可能性が示唆された。BCAA はバリン、ロイシン、イソロイシンで構成され、骨格筋蛋白を構成する必須アミノ酸の 35%を占める。BCAA は骨格筋におけるアンモニア代謝やエネルギー基質として消費されるため、肝硬変患者はサルコペニアを高頻度に合併する。BCAA (特にロイシン) がサルコペニアを改善・抑制する機序として、mTOR シグナルを介した筋蛋白合成の活性化や、蛋白同化ホルモンであるインスリンの膵 β 細胞からの分泌制御が関与している可能性が報告されている。BCAA のサルコペニアに対する効果について、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

【結論】

サルコペニアは肝硬変において高頻度に合併する病態であり、肝機能とは独立した予後因子であることが明らかになった。また BCAA 製剤の補充投与が、サルコペニア合併肝硬変患者の予後を改善する可能性が示唆された。

