HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性肝疾患における腎機能の過大評価の特性やサルコペニアおよび予後との関連についての検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	吉田，苑永
Description	配架番号：2855
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15921号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92204
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIDA_Sonoe_abstract.pdf，論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　吉田　苑永

学 位 論 文 題 名

慢性肝疾患における腎機能の過大評価の特性やサルコペニアおよび予後との関連についての検討

(Study of characteristics of overestimated renal function in chronic liver disease
and its association with sarcopenia and prognosis)

【背景と目的】

腎機能低下とサルコペニアは慢性肝疾患患者における重要な予後予測因子である。しかし、骨格筋量が減少している場合、血清クレアチニン値より算出した腎機能は、実際の腎機能と比較して過大に評価されている可能性が指摘されている。慢性肝疾患患者の予後を予測する観点において、腎機能が正しく評価されているかは非常に重要と考えるが、本邦の慢性肝疾患患者における腎機能の過大評価の頻度や特性については未だ明らかとなっていない。さらに、既報は筋力低下と腎機能の過大評価との関連が検討されておらず、サルコペニアとの関連性も明らかとはなっていない。本研究では、血清クレアチニン値を用いた腎機能の過大評価の慢性肝疾患患者における頻度やその特性、およびサルコペニアとの関連性について明らかにすることを目的に検討を行った。さらに、腎機能が過大評価の有無が肝硬変患者の予後に与える影響についても明らかにすることを目的に検討を追加した。

【対象と方法】

（第一章）

2015 年から 2018 年の間に当院に通院した慢性肝疾患患者のうち、臨床情報と保存血清を有する 307 例を対象とし、後方視的に検討を行った。腎機能は、血清クレアチニン値から算出された推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate based on Cre, eGFRcre）および血清シスタチン C 値から算出された eGFR（eGFR based on Cys C, eGFRcys)の両者を評価し、eGFRcys と比較して eGFRcre が 20 %以上高値である場合に、腎機能が過大評価されていると定義した。骨格筋量は、CT 検査で Psoas muscle mass index（PMI）を用い、既報に準じて骨格筋量の低下の有無を判定した。また、日本肝臓学会が提唱する判定基準に準じて、筋力低下ならびに筋肉量低下よりサルコペニアの有無を判定した。

（第二章）2015 年から 2018 年に当院を受診した肝硬変患者 215 例を対象に後方視的に検討した。既報に準じ、eGFRcre と eGFRcys の両者で腎機能を評価し、eGFRcre が eGFRcys を用いた場合と比較して 20 %以上高い場合に腎機能が過大評価されていると定義した。腎機能の過大評価の有無で肝硬変患者の予後を検討するにあたり、カプランマイヤー法を使用して生存曲線を作成し、ログランクテストを使用し曲線間の比較を行った。さらに、予後に関連する因子の検討として、臨床因子と検査値に対して単変量 Cox 回帰分析を使用し、$p < 0.05$ と統計学的に有意性を示した因子について多変量 Cox 回帰分析を行った。

【結果】

（第一章）

対象となった 307 例の年齢中央値は 68 歳、男性は 199 例（64.8 %）で肝硬変症例が 215 例（70.0 %）を占めた。全体の 24.8 %（76 / 307 例）において eGFRcre は過大評価されており、多変量回帰分析の結果、肝硬変の存在（$p = 0.004$）と PMI 値（$p = 0.049$）が腎機能の過大評価と有意に関連していた。また、

腎機能が過大評価されている慢性肝疾患患者では、腎機能の過大評価がない患者と比較して、骨格筋量低下を示す割合が有意に高い結果であった（p = 0.002）。

さらに、握力測定の結果を有する 213 例において、筋力低下およびサルコペニアの判定を行い、腎機能の過大評価との関連を検討した。213 例のうち、eGFRcre は 49 例（23.0 %）で過大評価されており、握力低下を示したのは全体の 41 例（19.2 %）、サルコペニアと判定されたのは 21 例（9.9 %）であった。特に男性で腎機能が過大評価されている患者では、27.6 %の患者で握力の低下を呈し、さらに 13.8 %の患者がサルコペニアと判定され、腎機能の過大評価がない患者と比較して高率であった。

（第二章）

対象となった 215 例の肝硬変患者の年齢の中央値は 68 歳で、男性が 138 例（64.2 %）を占めた。Child-Pugh 分類は A が 137 例（63.7 %）、B が 59 例（27.4 %）、C が 19 例（9.9 %）で、MELD スコアの中央値は 9、観察期間の中央値は 40 か月であった。全体の 29.8 % （64 / 215 例）の症例で eGFRcre は過大評価されていた。カプランマイヤー法による生存分析では、腎機能が過大評価されている群は、過大評価がない群と比較して有意に予後が不良であった（p = 0.001, HR: 2.217, 95% CI:1.29–3.81）。サブグループ解析では、性別や肝細胞癌の有無に関わらず、腎機能が過大評価されている患者群は予後が不良であった。さらに、多変量 Cox 回帰分析により、腎機能が過大評価されていることは、症例全体のみならず、Child-Pugh 分類 A の患者群、MELD スコア 9 以下の患者群、および肝細胞癌を有する群において独立した予後予測因子であることが明らかとなった。

【考察】

（第一章）

血清クレアチニン値より算出した腎機能は、慢性肝疾患患者の 24.8 %において過大評価されており、骨格筋量低下と有意な関連を認めた。また、腎機能が過大評価されている群においては、サルコペニアの頻度が高率であった。慢性肝疾患患者では、肝機能の低下や骨格筋量の低下により、血清クレアチニン値が低下し、その結果、eGFRcre が実測値よりも高く算出され、腎機能の過大評価を引き起こしていると考える。慢性肝疾患では、腎機能低下は予後不良因子であり、正確に腎機能を評価することは非常に重要となる。一方で、血清シスタチン C 値は筋肉量や肝機能に影響されないため、慢性肝疾患患者における腎機能評価の代替手段として血清シスタチン C より算出した腎機能が有用である可能性がある。

（第二章）

肝硬変患者の 29.8 %で腎機能は過大評価されており、腎機能が過大評価されている患者は、過大評価のない群と比較して予後が不良であることが明らかとなった。さらに、過大評価された腎機能は肝硬変患者における重要な予後予測因子であることが明らかとなり、Child-Pugh 分類Aの代償期肝硬変患者や MELD スコアが低値の群でも同様の結果を示した。この結果より、特に肝予備能が保たれており、一般的に予後が良好と捉えられている肝硬変患者において、腎機能の過大評価の有無を評価することで、予後を正しく評価でき、早期の適切な治療介入ができる可能性がある。

【結論】

（第一章）

腎機能の過大評価は骨格筋量と有意に関連し、サルコペニアを高率に合併しうることが明らかとなった。腎機能低下やサルコペニアは慢性肝疾患患者における重要な予後予測因子であるため、腎機能が過大評価されている可能性を念頭に、腎機能とサルコペニアの両者に対する介入およびモニタリングが重要となる。

（第二章）

肝硬変患者において、血清クレアチニン値より算出した腎機能が過大評価されていることは、予後不良を予測しうる重要な独立因子であることが明らかとなった。腎機能の過大評価の有無は簡便な方法で判定ができるため、肝硬変患者の予後評価に推奨される指標の一つと考える。