



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	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92204">https://hdl.handle.net/2115/92204</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIDA_Sonoe_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	吉田 苑永
主査	准教授	七戸 俊明	
審査担当者	副査	准教授	岩永 ひろみ
	副査	教授	本間 明宏

### 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)

慢性肝疾患患者では血清クレアチニン値を用いた腎機能（eGFRcre）が血清シスタチンCを用いた腎機能（eGFRcys）に比べて過大評価されることが知られている。本研究では、腎機能の過大評価の頻度やその特性、並びにサルコペニアとの関連性について明らかにし、更に腎機能の過大評価の存在が肝硬変患者の予後に与える影響についても明らかにした。

腎機能低下とサルコペニアは慢性肝疾患の重要な予後予測因子である。一方、サルコペニアで骨格筋量が低下している患者では、肝細胞で産生されるクレアチンの代謝産物として骨格筋で生成されるクレアチニンの量は少なく、血清クレアチニン値から算出したeGFRcreは腎機能を過大評価している可能性がある。申請者はこれに注目し、慢性肝疾患患者における腎機能の過大評価の特性や、サルコペニアとの関連、予後への影響について明らかにすることを目的に検討を行った。その結果、慢性肝疾患患者の24.8%で腎機能は過大評価されており、これらの患者は骨格筋量低下と有意に関連しサルコペニアを高率に合併した。更に、肝硬変患者の検討では、腎機能の過大評価の有無で群分けしたところ過大評価群で予後不良であり、肝硬変患者全体の検討においても腎機能の過大評価が独立した予後不良因子であった。腎機能の過大評価の有無はeGFRcreとeGFRcysの比較により容易に判定ができ、肝硬変患者の予後評価に有用な指標の一つとなると考えた。

審査にあたり、副査の本間教授から、腎機能の過大評価の定義をeGFRcysと比較してeGFRcreが20%以上高値であるとしたことについて、その臨床的意義について質問があった。申請者は、腎機能の過大評価の定義は引用文献を参照したが、引用文献には定義の理由について詳細な記載がないことを述べた。また、肝細胞癌症例における検討で、腎機能の過大評価が26%程度で全生存期間が短くなるとの報告もあり、20%程度を過大評価の定義とすることが臨床的に有用な可能性があるかと返答した。次に、サルコペニアに対する介入の具体的な方法について質問があった。申請者は、サルコペニアに対し適度な運動負荷や、分枝鎖アミノ酸の補充が有用であると返答した。

続いて副査の岩永准教授より、血清シスタチンC値に影響する因子について質問があった。申請者は、肝疾患症例に限らず、甲状腺ホルモンの変動がシスタチンC値に影響を与

えうると返答した。副腎皮質ホルモンが及ぼす影響についての報告もあるが、一定の見解は乏しいことも付け加えて返答した。

主査の七戸准教授からは、腎機能の過大評価を確認することの臨床的な意義について質問があった。申請者は、腎機能の過大評価はサルコペニアの合併や肝機能低下と関連する指標であるだけでなく、予後不良の予測因子であることが非常に重要であり、臨床的に重要な指標の一つと捉えられると返答し、特に、肝疾患症例では、利尿剤や画像検査の造影剤、抗癌剤などの腎機能に応じた用量調節が必要な薬剤の使用機会が多く、腎機能が過大評価されている場合は薬剤の過剰投与に繋がり、更なる腎機能低下をもたらす危険性があることを指摘した。また、MELD スコアが 10 以上の患者や Child-Pugh 分類が B または C の患者の予後に腎機能の過大評価の有無が有意差を示さなかった理由について質問があった。申請者は、これらの患者は前提として生存率が低いため、統計学的に有意差が付きづらかったと推測されると返答した。更に、腎機能の過大評価とサルコペニアの有病率との検討で、男女間の結果の相違につながる要因について質問があった。申請者は、骨格筋量の低下に関連する因子としてテストステロンがあり、男性のサルコペニア患者ではテストステロンが低値となるが、女性のサルコペニア患者では変動に乏しいことが報告されており、この男女間の差が影響したと推測されると返答した。更に、今回の研究結果をどのように臨床に応用するかとの質問があった。申請者は、現在の本邦の保険診療ではシスタチン C 値は腎機能低下の病名がある場合に 3 か月に一度のみ測定可能であり、実臨床での腎機能評価への応用は難しいが、腎機能の過大評価は血清から簡便に算出でき、更にはベースラインで腎機能の過大評価の有無を一度評価すれば、予後やサルコペニア合併の評価に応用できると返答した。最後に、Future Plans における肝疾患と骨格筋量低下の基礎的な検討において、C 型肝炎ウイルス治療前後の筋肉量測定の時期について質問があった。申請者は、C 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療前と、ウイルス学的著効が得られてから 24 週後に骨格筋量を測定すると返答した。

審査員一同は、慢性肝疾患に対する治療の発展につながる本研究の成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。