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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15921
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92205
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIDA_Sonoe.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

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)

2024 年 3 月

北海道大学

吉田　苑永

学位論文

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)

2024 年 3 月

北海道大学

吉田　苑永

目　　次

発表論文目録及び学会発表目録……1 頁
要旨 ……3 頁
略語表 ……7 頁
緒言 ……8 頁
第一章 ……10 頁
第二章 ……31 頁
結論 ……51 頁
謝辞 ……53 頁
利益相反 ……54 頁
引用文献 ……55 頁

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に掲載。

1. Sonoe Yoshida, Goki Suda, Masatsugu Ohara, Qingjie Fu, Zijian Yang, Shunichi Hosoda, Megumi Kimura, Akinori Kubo, Shunichi Hosoda, Yoshimasa Tokuchi, Ren Yamada, Takashi Kitagataya, Kazuharu Suzuki, Naoki Kawagishi, Masato Nakai, Takuya Sho, Mitsuteru Natsuizaka, Kenichi Morikawa, Koji Ogawa, Osamu Maehara, Shunsuke Ohnishi, Naoya Sakamoto
Frequency and Characteristics of Overestimated Renal Function in Japanese Patients with Chronic Liver Disease and Its Relation to Sarcopenia
Nutrients, 13(7)・2415, (2021)

2. Sonoe Yoshida, Goki Suda, Masatsugu Ohara, Megumi Kimura, Zijian Yang, Osamu Maehara, Qingjie Fu, Shunichi Hosoda, Akinori Kubo, Yoshimasa Tokuchi, Ren Yamada, Takashi Kitagataya, Kazuharu Suzuki, Naoki Kawagishi, Masato Nakai, Takuya Sho, Mitsuteru Natsuizaka, Kenichi Morikawa, Koji Ogawa, Shunsuke Ohnishi, Naoya Sakamoto
Overestimated renal function in patients with liver cirrhosis predicts poor prognosis
Hepatology Research, 52・603-613, (2022)

本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. 吉田苑永、須田剛生、坂本直哉
慢性肝疾患患者における腎機能の過大評価の頻度と特性､及びびサルコペニアとの関連性についての検討
日本肝臓学会（第 58 回-日本肝臓学会総会）、2022 年 6 月 2 日～6 月 3 日・横浜市

2. Sonoe Yoshida, Goki Suda, Naoya Sakamoto
Frequency and characteristics of overestimated renal function in patients with chronic liver disease and its relation to sarcopenia
Asian Pacific Association for the Study of the Liver (The 32nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2023))、2023 年 15

日～2 月 18 日・台北市（台湾）

3.　吉田苑永、須田剛生、坂本直哉
腎機能の過大評価は、肝硬変患者における重要な予後予測因子である
日本肝臓学会（第 59 回-日本肝臓学会総会）、2023 年 6 月 15 日～6 月 16 日・奈良市。2023 年度日本肝臓学会研究奨励賞受賞。

要旨

【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、腎機能の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際には、血清クレアチニンより算出する方法に対する代替手段として血清シスタチン C 値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。慢性肝疾患では腎機能に応じた用量調整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、実際の腎機能が耐えうる用量よりも過量に投与され、さらなる腎機能障害を引き起こし、不良な予後につながる可能性がある。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の低下と有意に関連し、腎機能が過大評価されている患者においては、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実測値と比較して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。

略語表

本文中及び図表に記載した略語は以下の通りである。

ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
CH	chronic hepatitis
CI	confidence interval
CLD	chronic liver disease
Cre	creatinine
CT	computed tomography
Cys C	cystatin C
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eGFRcre	eGFR based on creatinine
eGFRcys	eGFR based on cystatin C
GFR	glomerular filtration rate
HBV	hepatitis B virus
HCC	hepatocellular carcinoma
HCV	hepatitis C virus
HR	hazard ratio
JSH	japan society of hepatology
LC	liver cirrhosis
LF	liver failure
LGS	low hand grip strength
MA	muscle atrophy
MELD	model end-stage liver disease
NBNC	non-B non-C hepatitis virus
NA	not available
ns	not significant
OR	odds ratio
OS	overall survival
PMI	psoas muscle mass index

緒言

慢性肝疾患とは、B 型肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルスなどのウイルス感染や、アルコール、自己免疫疾患や脂肪沈着などの肝臓への慢性的な傷害により、血液凝固因子やその他の蛋白質の合成、有害な代謝産物の解毒、胆汁の排泄などの肝機能が 6 か月以上にわたり進行性に悪化する疾患である。肝実質の炎症や破壊、再生を繰り返し、病勢が進行すると、肝線維症や肝硬変をきたし、さらには肝細胞癌を発症する（Shashidhar et al., 2019）。肝硬変は、慢性炎症により肝障害と再生が繰り返された結果、細胞外基質の産生が亢進し、線維が形成され、偽小葉が形成された状態と定義されている。本邦における 2018 年の肝硬変成因別調査では、肝硬変の成因として C 型肝炎が 48.2 %と最多であるが、近年は減少傾向にあり、アルコール性や非アルコール性脂肪性肝炎などの非ウイルス性肝疾患の比率が増加している（Enomoto et al., 2020）。

肝硬変を含む慢性肝疾患では、腎機能低下は重要な予後予測因子である（Fede et al., 2012; Piano et al., 2017）。そのため、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate, eGFR）の適切な評価は極めて重要であり、肝移植が必要な際に肝腎同時移植を行うかどうかの判断の鍵にもなる（Carrier et al., 2018）。日常診療における腎機能評価には、血清クレアチニン値および血清クレアチニン値に基づく計算式が最も使用されているが、血清クレアチニン値は、年齢や性別、肝機能や骨格筋量の影響を受けるとされている。クレアチニンは、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ため、慢性肝疾患患者では、肝機能低下や骨格筋量低下の影響を受け、血清クレアチニン値を用いた腎機能は過大評価されている可能性が示唆されている（Yoo et al., 2019）。一方で、全身の有核細胞より産生され、一定の割合で分泌された後に腎糸球体で濾過され、尿細管で再吸収されるシスタチン C は、肝機能や骨格筋量の影響を受けにくいとされている（Francoz et al., 2019）。そのため、血清シスタチン C 値および血清シスタチン C 値に基づく計算式は、慢性肝疾患患者の腎機能評価の代替法として有用性が期待される（Yoo et al., 2019）。しかし、現在の本邦における保険収載検査では、血清シスタチン C 値の測定は腎機能低下が疑われる患者に限り許容されており、日常診療における指標とは未だなっていない。慢性肝疾患患者における腎機能を正しく評価することは重要な課題であるが、血清クレアチニン値に基づ

く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ことが多く、本邦での検討はなされていない。

さらに、慢性肝疾患患者では、摂取エネルギー量の低下や高アンモニア血症、分岐鎖アミノ酸の欠乏、性ホルモンなどの様々な要因が関与することで骨格筋量の低下をきたし、サルコペニアを合併しうることが知られている（Dasarathy et al., 2016）。サルコペニアは骨格筋量および筋力の低下と定義され、身体活動度や生活の質の低下を招き、死亡のリスクとなる病態である（Cruz-Jentoft et al., 2014）。加齢により生じるサルコペニアは原発性サルコペニアと定義され、栄養状態の低下や炎症性疾患などの種々の基礎疾患により、続発性に骨格筋量および筋力が低下する病態は二次性サルコペニアと定義される。慢性肝疾患は、二次性サルコペニアを生じる疾患として知られている （Nishikawa et al., 2021）。特に肝硬変患者においては、平均的な日本人高齢者と比較して、骨格筋量の年減少率が約 2 倍高いことが示されている（Hanai et al., 2016）。慢性肝疾患において、サルコペニア合併例は、非合併例と比較して生存率が有意に低下すると報告されており、サルコペニアは慢性肝疾患における予後不良因子と考えられている（Nishikawa et al., 2016）。そのため、肝筋相関として、慢性肝疾患患者では骨格筋量の低下やサルコペニアを早期に判定し、進行を予防しうる適切な介入が非常に重要となる。

ごく最近、韓国の肝硬変患者における検討で、血清クレアチニン値より算出した腎機能は、血清シスタチン C 値より算出した腎機能と比較して、58.4 %の症例で過大に評価されていることが報告された（Yoo et al., 2019）。しかし、本邦の慢性肝疾患患者における腎機能の過大評価については未だ明らかとなっておらず、その頻度や特性について明らかにすることは臨床上、重要な課題であると考えた。本研究では、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その特性を検討し、予後に与える影響について明らかにすることを目的に検討を行った。

《第一章》

慢性肝疾患患者における腎機能の過大評価の頻度と特性、およびサルコペニアとの関連性についての検討

緒言

慢性肝疾患患者では、腎機能の低下（Fede et al., 2012; Piano et al., 2017）やサルコペニア（Hanai et al., 2015）は重要な予後不良因子であり、腎機能障害やサルコペニアを有する患者の予後や特性を解析することは臨床的に重要な課題である。

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量の萎縮と筋力の低下と定義され、身体活動度や生活の質の低下をきたし、合併すると予後不良であることが知られている（Cruz-Jentoft et al., 2014）。サルコペニアは原発性および二次性に大別され、原発性サルコペニアは加齢により生じる病態である。栄養状態や種々の疾患により続発性に生じるサルコペニアは二次性サルコペニアと定義され、慢性肝疾患は二次性サルコペニアを生じる病態として知られている（Nishikawa et al., 2021）。そのため、日本肝臓学会（Japan Society of Hepatology, JSH）のガイドラインでは、慢性肝疾患では骨格筋量と筋力の両者を測定し、サルコペニアの有無を判定することが推奨されている（Nishikawa et al., 2016）。また、慢性肝疾患患者におけるサルコペニアの存在は、抗癌剤治療に対する反応性の低さ（Uojima et al., 2020）や予後不良と関連すると報告されている。

腎機能の評価については、血清クレアチニン（Creatinine, Cre）値に基づく推算糸球体濾過量（eGFR based on creatinine, eGFRcre）が指標として広く用いられている。慢性肝疾患患者においては、予後予測評価に用いる MELD（Model for End Stage Liver Disease）スコアの項目に血清クレアチニン値が

含まれている（Romano et al., 2013）。しかし、血清クレアチニン値は年齢や性別、肝機能や骨格筋量に影響を受けるとされている。血清クレアチニンは、肝細胞で産生され骨格筋に貯蔵されるクレアチンより産生されるため、慢性肝疾患患者における肝機能や骨格筋量の低下は血清クレアチニン値の低下をきたし、eGFRcre が実際の実測値よりも良く評価されてしまう過大評価につながることがと示唆されている（Yoo et al., 2019）。その一方で、血清シスタチン C（Cystatine C, Cys C）は肝機能や筋肉量の影響を受けず、血清シスタチン C 値に基づく eGFR（eGFR based on Cys C, eGFRcys）はクレアチニンを使用する場合よりも、実測値とより相関するとされている。そのため、慢性肝疾患患者における腎機能評価はシスタチン C を用いる方法が有用な可能性が示唆されている（Yoo et al., 2019）。

近年、直接作用型抗ウイルス薬による抗ウイルス治療を受けた C 型肝炎患者において、投薬治療後に eGFRcre が低下する問題が挙げられていた。しかし、申請者の所属する研究室では、eGFRcys を用いた腎機能評価では抗ウイルス治療の前後で大きな変化はなく、投薬治療前の筋肉量低下を反映して治療前の eGFRcre が過大評価されており、治療後に筋肉量が増加することで、見かけ上、eGFRcre が低下していると報告している（Tokuchi et al., 2021）。また、韓国の肝硬変患者の 58.4 %で eGFRcre が過大評価されており、骨格筋量の低下や性別などが関連していると報告された（Yoo et al., 2019）。しかし、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その特性についての報告はなく、加えて、既報では筋力の検討が行われておらず、サルコペニアと腎機能の過大評価との関連については未だ報告がない。そのため、本研究では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その特性、ならびにサルコペニアとの関連について明らかにすることを目的に検討を行った。

方法

1. 研究の種類・デザイン

単施設後ろ向き観察研究

2. 対象となる患者

2015 月から 2018 年の間に北海道大学病院に通院された慢性肝疾患患者のうち、以下の選択基準（1）を満たし、かつ除外基準（2）のいずれにも該当しない場合を適格とした。

（1）選択基準

①適切な臨床情報を有する患者

②筋肉量を測定するための CT 検査の情報を有する患者

③CT 検査と同時期の保存血清を有する患者

④本研究への参加についてインフォームドコンセントを行い自由意思による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者

（2）除外基準

①臨床情報や保存血清が欠落している患者

②CT 検査の情報が欠落している患者

③血液透析患者

④本研究参加について自由意志による同意が得られなかった患者

3. 検討項目

①慢性肝疾患患者を対象とし、eGFRcys を基準とした eGFRcre の過大評価の有無を判定し、腎機能が過大評価されている患者群の特性や、筋肉量低下との関連について検討した。

②追加の解析として、腎機能の過大評価と筋力の低下、ならびにサルコペニアとの関連について検討した。

4. 測定項目とその測定方法

上記基準で適格と判定された患者より、年齢、性別、BMI（Body mass index）、血液生化学的データ、Child-Pugh 分類、肝細胞癌の病歴の有

無、肝疾患の背景要因、eGFRcys と eGFRcre による腎機能、握力等の臨床情報を収集した。

シスタチン C については、検討を行うために、臨床データの収集、または保存血清を用いて血清濃度測定を行った (SRL, Tokyo, Japan)。

肝硬変（Liver cirrhosis, LC）の有無は、画像検査所見、肝生検による病理組織学的所見、血液生化学的データ、ならびに FibroScan（Echosens, Paris, France）を用いた肝硬度測定検査より総合的に判定した(Ohara et al., 2018)。さらに、肝硬変ではない患者は慢性肝炎（Chronic Hepatitis, CH）患者とした。

腎機能は、下記の計算式に基づいて算出された eGFRcre ならびに eGFRcys の 2 種類を評価した。

- eGFRcre (ml/min/1.73 m^2) =
$194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ ($\times 0.739$ if female)

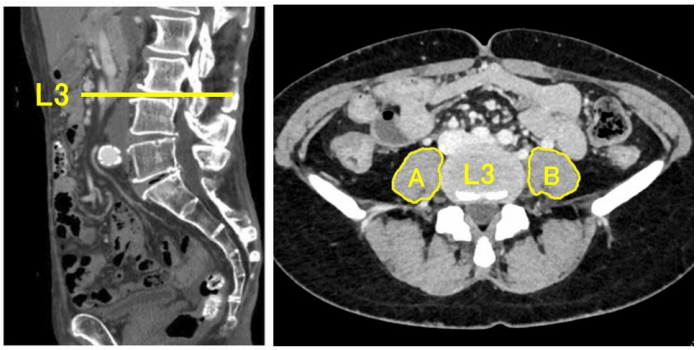
Matsuo S. et al., 2009

- eGFRcys (ml/min/1. 73 m^2) =
$104 \times \text{serum cystatin C}^{-1.019} \times 0.996^{age}$ ($\times 0.929$ if female)-8

Japan nephrology Society, 2012

本研究では実測法による糸球体濾過量（glomerular filtration rate, GFR）を測定していないため、肝疾患患者で実測法での GFR とより正の相関があると報告されている eGFRcys を基準として、eGFRcre が eGFRcys より 20%以上高値であった場合に、腎機能が過大評価されていると定義した（Yoo et al., 2019）。

さらに患者の骨格筋量は、CT 検査を用いて psoas muscle mass index（PMI）により評価した。PMI の計算方法は Figure 1 に示すように、CT 検査で第 3 腰椎レベルの左右の腸腰筋の断面積をマニュアルトレース法で測定し、合計した値を身長の二乗で割ることで算出した。また、骨格筋量低下（Muscle Atrophy, MA）については、PMI 値が男性で 3.74 cm^2/m^2 未満、女性で 2.29 cm^2/m^2 未満の場合と定義した（Ohara et al., 2020）。



$$PMI\ (cm^2/m^2) = \frac{A+B}{height^2}$$

Ohara M. et al., 2020

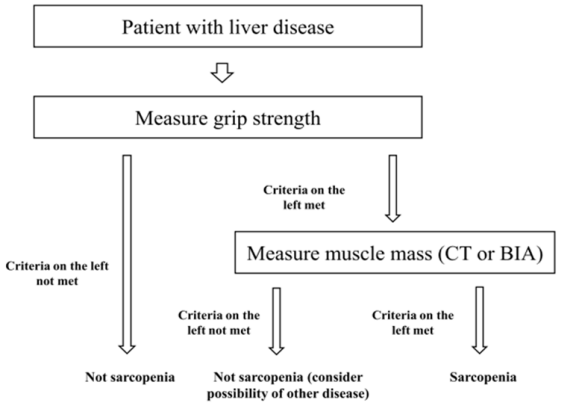
Figure 1. PMI の測定部位と計算方法

また、筋力低下とサルコペニアについては、Figure 2 に示すように、日本肝臓学会が提唱する「肝疾患におけるサルコペニア判定基準第１版」に基づいて判定した（Nishikawa et al, 2016）。筋力低下（Low hand grip strength, LGS）は、握力が男性で 26 kg 未満、女性で 18 kg 未満と定義した。また、サルコペニアは、JSH の判定基準に則り、筋肉量低下と筋力の低下の両者を有する場合と定義した（Nishikawa et al., 2016）。

Assessment criteria for sarcopenia in liver disease proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) (first edition)

	JSH
CT	Male: 42 cm²/m²
	Female: 38 cm²/m²
BIA	Male: 7.0 kg/m²
	Female: 5.7 kg/m²
Grip	Male: <26 kg
	Female: <18 kg

Flowchart for the assessment criteria for sarcopenia in liver disease (first edition)



Nishikawa H, et al.,2016

Figure 2. 筋力低下とサルコペニアの判定方法

7. 統計解析

統計分析は、Prism 7.03（GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA）ソフトウェアパッケージを使用した。カテゴリー変数はフィッシャーの直接確率検定で解析を行い、連続変数は Mann-Whitney の U 検定を用いて解析した。2 つの変数間の相関は、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。すべての P 値は両側検定で、0.05 未満　を統計的に有意であるとした。多重ロジスティック回帰分析は、単変量分析で P 値 0.05 未満と有意な臨床因子として同定された変数を使用して行った。

8. 被験者を対象とした研究におけるインフォームドコンセント

本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改定) 」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) 」を遵守して実施され、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会の承認及び病院の許可を得て行われた (自主臨床研究番号：自 016-0397)。研究参加に対して書面による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者を対象とした。

結果

1. 患者背景

Figure 3 に Study flow を示す。2015 年から 2018 年の間に北海道大学病院に通院した慢性肝疾患患者 317 例を対象とした。そのうち、保存血清が不足している 9 例、血液透析を受けている 1 例を除外し、計 307 例が検討対象となった。さらに、追加の解析を行うにあたり、握力の測定記録が欠落している 94 症例を除外し、計 213 例で筋力低下やサルコペニアとの関連を解析した。

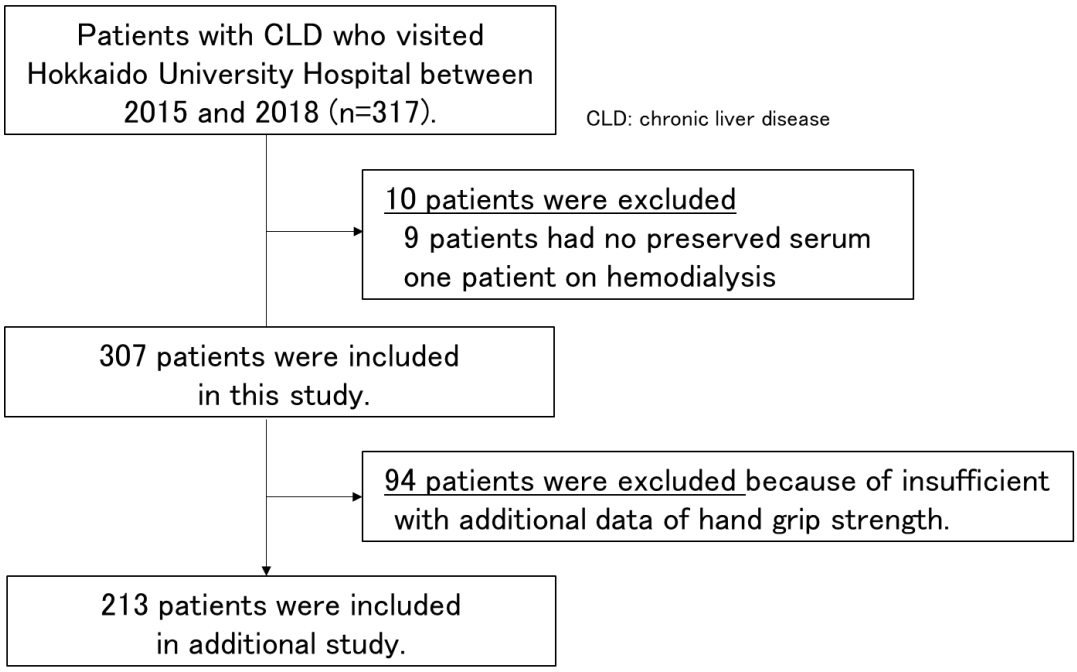


Figure 3. Study flow

Table 1 に検討を行った 307 例の患者背景を示す。307 例の患者のうち、199 人（64.8 %）が男性、108 人（35.2%）が女性であった。年齢の中央値は 68 歳（range, 19-90 歳）であり、肝疾患の背景要因としては B 型肝炎ウイルス由来（hepatitis B virus, HBV）が 82 例（26.7 %）、C 型肝炎ウイルス由来（hepatitis C virus, HCV）が 64 例（20.8 %）、非ウイルス性肝疾患（non-B non-C hepatitis virus, NBNC）が 161 例（52.4 %）であった。肝硬変を呈したのは 215 例（70.0 %）で、PMI 値の中央値は 3.63 cm^2/m^2（range, 0.71-11.01 cm^2/m^2）であった。

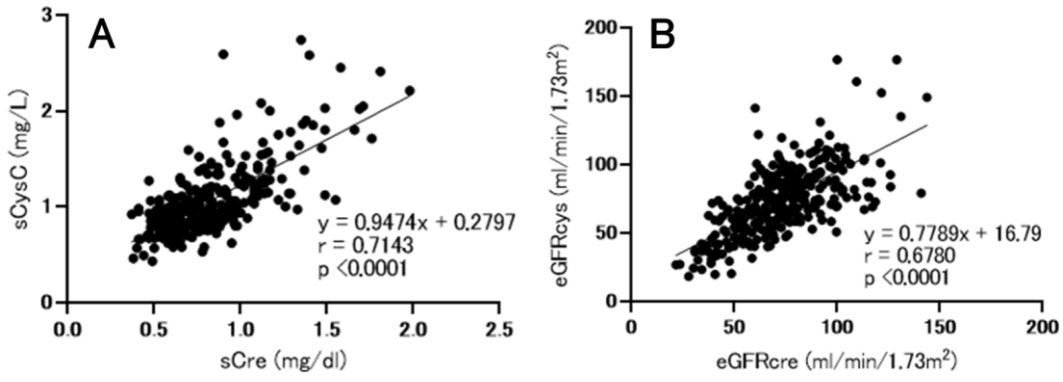
Table 1. 治療開始時の患者背景

	Total (n=307)
Clinical factors	
Age, (years)†	68 (19–90)
Male / Female	199 (64.8%) / 108 (35.2%)
CH / LC	92 (30.0%) / 215 (70.0%)
Etiology, HBV/HCV/NBNC	82 (26.7%) / 64 (20.8%) / 161 (52.4%)
HCC, +/−	142 (46.3%) / 165 (53.7%)
PMI, (cm^2/m^2)†	3.63 (0.71–11.01)
Muscle Atrophy, +/−	115 (37.5%) / 192 (62.5%)
BMI, (kg/m^2)†	24.3 (14.9–48.9)
Laboratory data	
Platelet count, ($\times 10^4/mm^3$)†	13.2 (1.6–66.5)
Prothrombin time, (%)†	84.0 (18.0–148.9)
Serum albumin, (g/dL)†	3.9 (1.8–5.0)
AST, (IU/L)†	34 (15–210)
ALT, (IU/L)†	25 (8–317)
Creatinine, (mg/dL)†	0.76 (0.37–1.81)
Cystatin C, (mg/L)†	0.96 (0.43–2.74)
eGFRcre, ($ml/min/1.73\ m^2$)†	72.5 (21.6–143.7)
eGFRcys, ($ml/min/1.73\ m^2$)†	73.0 (18.3–176.6)

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CH, chronic hepatitis; eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; NBNC, non-hepatitis B and C virus; PMI, psoas muscle mass index.

2. 血清 Cre 値、血清 Cys C 値、eGFRcre、eGFRcys の関係

血清 Cre 値と血清 Cys C 値の相関を検討したところ、強い正の相関関係が認められた（r = 0.7143, p < 0.0001; Figure 4A）。また、eGFRcys と eGFRcre の相関についても検討を行った結果、eGFRcys と eGFRcre の間にも正の相関関係が認められた（r = 0.6780, p < 0.0001; Figure 4B）。



eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, sCre, serum creatinine; sCysC, serum cystatin C. Analysis performed using spearman's rank correlation test.

Figure 4. 血清 Cre 値と血清 CysC 値、eGFRcre と eGFRcys との相関

(A) 血清 Cre 値と血清 CysC 値の間に強い正の相関を認めた。

(B) eGFRcys と eGFRcre の間にも強い正の相関を認めた。

3. 腎機能が過大評価される頻度や特徴

次に、対象患者を腎機能が過大評価されている群と過大評価されていない群に層別化し、腎機能の過大評価を認める頻度や、その特性について検討を行った。Table 2 に示す通り、eGFRcre に基づく腎機能評価は 24.8 %（76 / 307 例）の患者で過大評価されていた。腎機能が過大評価されている患者群では、腎機能の過大評価がない群と比較し、肝硬変患者の割合が 84.2 %と有意に高く、PMI 値が低く、骨格筋量の低下（Muscle Atrophy, MA）を有する割合が多かった。さらに、腎機能が過大評価されている患者では、血清 Cys C 値が有意に高値であり、その結果、eGFRcys も有意に低値であった。

Table2. 腎機能の過大評価の有無別の患者背景

	Without overestimated renal function (n=231, 75.2%)	With overestimated renal function (n=76, 24.8%)	p-value
Clinical factors			
Age, (years)†	68 (19-88)	70 (43-90)	0.2478
Male / Female	150 (64.9%) / 81 (35.1%)	49 (64.5%) / 27 (35.5%)	0.9418
CH / LC	80 (34.6%) / 151 (65.4%)	12 (15.8%) / 64 (84.2%)	0.0019
Etiology, HBV/HCV/NBNC	68 (29.4%) /45 (19.5%) / 118 (51.1%)	14 (18.4%) /19 (25.0%) / 43 (56.6%)	0.1523
HCC, +/−	108 (46.8%) /123 (53.2%)	34 (44.7%) /42 (55.3%)	0.7597
PMI, (cm^2/m^2)†	3.75 (0.71-11.01)	3.14 (0.91-6.77)	0.0234
Muscle Atrophy, +/−	75 (32.5%) / 156 (67.5%)	40 (52.6%) / 36 (47.4%)	0.0025
BMI, (kg/m^2)†	24.5 (15.1-48.9)	23.3 (14.9-42.6)	0.2900
Laboratory data			
Platelet count, ($\times 10^4/mm^3$)†	13.8 (1.6-66.5)	11.4 (2.3-36.8)	0.0910
AST, (IU/L)†	32 (15-210)	38 (17-155)	0.0981
ALT, (IU/L)†	25 (8-317)	24 (8-214)	0.9459
Creatinine, (mg/dL)†	0.79 (0.38-1.98)	0.70 (0.37-1.81)	0.2096
Cystatin C, (mg/L)†	0.89 (0.43-2.21)	1.17 (0.81-2.74)	<0.0001
eGFRcre, ($ml/min/1.73\ m^2$)†	71.9 (21.6-143.7)	77.3 (27.8-140.9)	0.0199
eGFRcys, ($ml/min/1.73\ m^2$)†	77.6 (26.7-176.6)	58.0 (18.3-92.5)	<0.0001

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CH, chronic hepatitis; eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; NBNC, non-hepatitis B and C virus; PMI, psoas muscle mass index.

4. 腎機能の過大評価と関連のある臨床因子

続いて、Table 3 に示すように、腎機能の過大評価に関連する臨床因子について解析した。単変量および多変量回帰分析の結果、肝硬変の併存（オッズ比（Odds Ratio, OR）2.677: 95 %信頼区間（Confidence Interval, CI）: 1.359-5.273; p = 0.0044）と PMI（OR 0.815 ; 95 % CI: 0.665-0.999: p = 0.0487）が腎機能の過大評価と有意に関連していた。

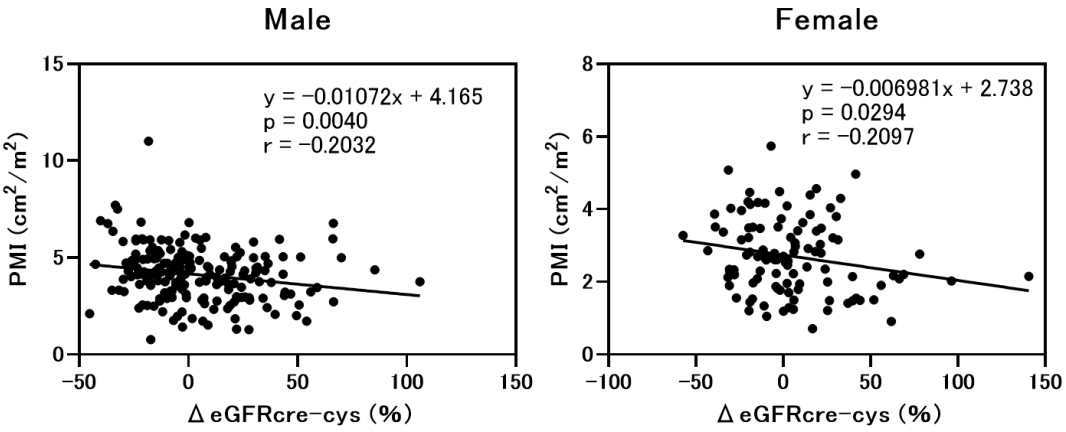
Table3. 腎機能の過大評価に関連する臨床因子

	Without overestimated renal function (n=231, 75.2%)	With overestimated renal function (n=76, 24.8%)	p-value	Multivariate analysis	Odds ratio (95% CI)
Clinical factors					
Age, (years)†	68 (19-88)	70 (43-90)	0.2478		
Male / Female	150 (64.9%) / 81 (35.1%)	49 (64.5%) / 27 (35.5%)	0.9418		
CH / LC	80 (34.6%) / 151 (65.4%)	12 (15.8%) / 64 (84.2%)	0.0019	0.0044	2.677 (1.359-5.273)
Etiology, HBV/HCV/NBNC	68 (29.4%) /45 (19.5%) / 118 (51.1%)	14 (18.4%) /19 (25.0%) / 43 (56.6%)	0.1523		
HCC, +/−	108 (46.8%) /123 (53.2%)	34 (44.7%) /42 (55.3%)	0.7597		
PMI, (cm^2/m^2)†	3.75 (0.71-11.01)	3.14 (0.91-6.77)	0.0234	0.0487	0.815 (0.665-0.999)
BMI, (kg/m^2)†	24.5 (15.1-48.9)	23.3 (14.9-42.6)	0.2900		

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.
Abbreviations: BMI, body mass index; CH, chronic hepatitis; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; NBNC, non-hepatitis B and C virus; PMI, psoas muscle mass index.

5. 腎機能の過大評価と筋肉量低下との関連

eGFRcre が eGFRcys と比較してどの程度過大評価されているかを Δ eGFRcre-cys（eGFRcre-eGFRcys / eGFRcys × 100）(%)とし、Δ eGFRcre-cys(%) と PMI との相関を解析した。Figure 5 に示すように、男性では r = -0.2032（p = 0.004）、女性では r = -0.2097（p = 0.0294）と、Δ eGFRcre-cys (%)は PMI と弱いながらも有意な負の相関を示した。

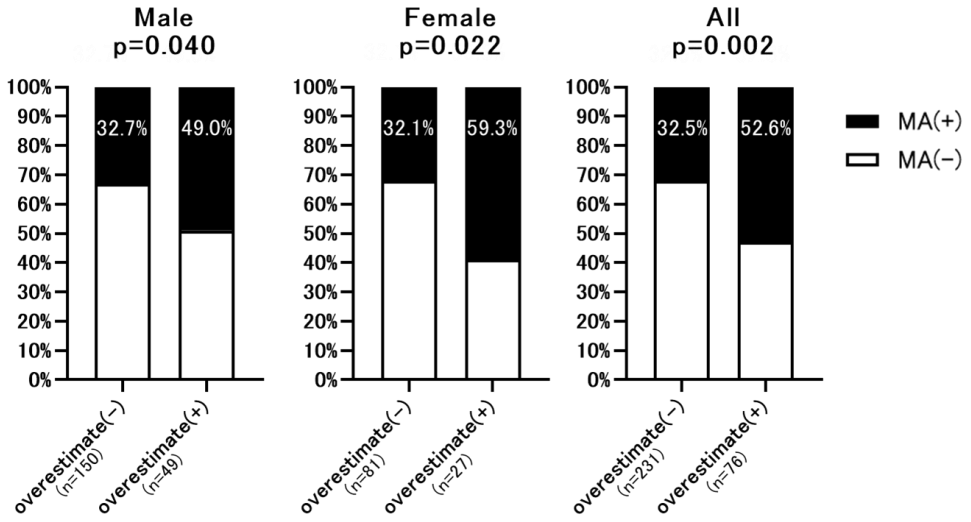


Abbreviations: eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; PMI, psoas muscle mass index.

Figure 5. PMI と Δ eGFRcre-cys(%)の相関

男性（左図）、女性（右図）ともに PMI と Δ eGFRcre-cys(%)との間に弱い負の相関を示した。

また、腎機能の過大評価の有無と筋肉量低下の有無との関連について、全症例ならびに男女別で検討を行った結果を Figure 6 に示す。男性、女性、全症例でそれぞれ腎機能の過大評価の有無を検討し、さらに骨格筋量低下の有無の判定も行った。症例全体の検討では、腎機能が過大評価されている群の 52.6 %の患者で筋肉量低下を示しており、過大評価がない群と比較して、筋肉量低下を示す割合が有意に高かった（p = 0.002）。同様に男性の腎機能が過大評価されている群では 49.0 %、女性の腎機能が過大評価されている群では 59.3 %が筋肉量低下を示し、いずれも腎機能の過大評価がない群と比較して、有意に高率であった（男性：p = 0.04、女性：p = 0.022）。



overestimate (−); patients without overestimated renal function; overestimate (+); patients with overestimated renal function.
MA; muscle atrophy.
p-value indicates comparison of the Overestimate (+) group vs. Overestimate (−) group.

Figure 6. 腎機能の過大評価の有無による筋肉量低下を示す割合の比較

男性（左図）、女性（中図）、全症例（右図）でそれぞれ腎機能の過大評価と筋肉量低下を呈する割合について検討した。筋肉量低下を呈した症例を MA（Muscle Atrophy）(+)、筋肉量低下のない症例を MA(-)とし、MA(+)の症例を図内では黒色で示す。男性、女性、全症例において、腎機能が過大評価されている群では、過大評価のない群と比較して、筋肉量低下を示す割合はそれぞれ 49.0 %、59.3 %、52.6 %であり、いずれも腎機能の過大評価がある群で筋肉量低下を有する割合が有意に高かった。

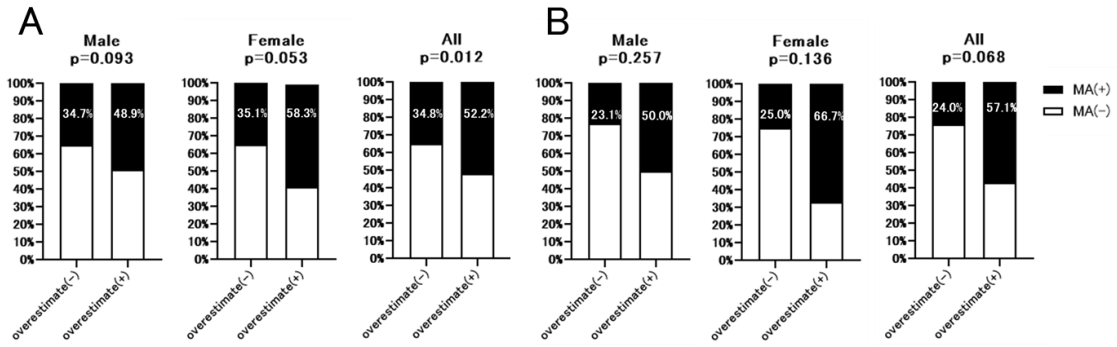
加えて、肝硬変や肝細胞癌まで病態が進展している群（病態進展群）と進展していない群（非病態進展群）と年齢で層別化し、腎機能の過大評価と骨格筋量低下との関連について、サブグループ解析を行った。まず、病態進展の有無で層別化し、解析した結果を Table 4 および Figure 7 に示す。Table 4 に示すように、全体の 250 例（81.4 %）が病態進展群であった。そのうち、69 人（69 / 250 例、27.6 %）で腎機能が過大評価されていた。

Table 4. 病態進展の有無別の患者背景

	Without advanced Liver disease (N=57, 18.6%)	With Advanced Liver disease (N=250, 81.4%)	p-value
Age, (years)†	66 (21-85)	69 (19-90)	0.0014
Male / Female	30 (52.6%) / 27 (47.4%)	169 (67.6%) / 81 (32.4%)	0.0450
CH / LC	57 (100%) / 0	35 (14.1%) / 215 (86.0%)	<0.0001
HCC, +/-	0 / 57 (100%)	142 (56.8%) / 108 (43.2%)	<0.0001
overestimation of renal function, +/-	7 (12.3%) / 50 (87.7%)	69 (27.6%) / 181 (73.4%)	0.0167

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.
Abbreviations: CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma.
p-value indicates comparison of the without advanced liver disease group vs. with advanced liver disease group.

病態進展群（Figure 7A）と非病態進展群（Figure 7B）で腎機能の過大評価と筋肉量低下との関連を解析した。病態進展群 250 例における検討では、腎機能の過大評価がある症例の 52.2 %で筋肉量低下を呈しており、腎機能の過大評価がない症例と比較して有意に高い結果であった（p = 0.012）。しかし、男性、女性に分けて同様の検討をした結果、腎機能の過大評価の有無と筋肉量低下との間には有意差は認めなかった。また、非病態進展群 57 例での検討では、有意差はないものの、腎機能が過大評価されている患者で筋肉量低下を示す割合が高い傾向にあった。



Overestimate (+); patients with overestimated renal function. Overestimate (−); patients without overestimated renal function.
MA; muscle atrophy.
p-value indicates comparison of the Overestimate (+) group vs. Overestimate (−) group.

Figure 7. 病態進展の有無別の腎機能過大評価と筋肉量低下の割合の比較
(A) 病態進展群の全患者における検討（右図）では、腎機能の過大評価がある症例の 52.2 %で筋肉量低下を呈しており、腎機能の過大評価がない症例と比

較して有意に高率であった（p＝0.012）。しかし、男女別での検討では、腎機能の過大評価の有無と筋肉量低下との間には有意差は認めなかった（左図および中図）。

(B)非病態進展群における検討では、全患者（右図）および男女別（左図および中図）のいずれにおいても、腎機能の過大評価の有無と筋肉量低下との間に有意差は認めなかった。しかし、全患者における検討では、腎機能が過大評価されている群で筋肉量低下を示す割合が高い傾向を示した

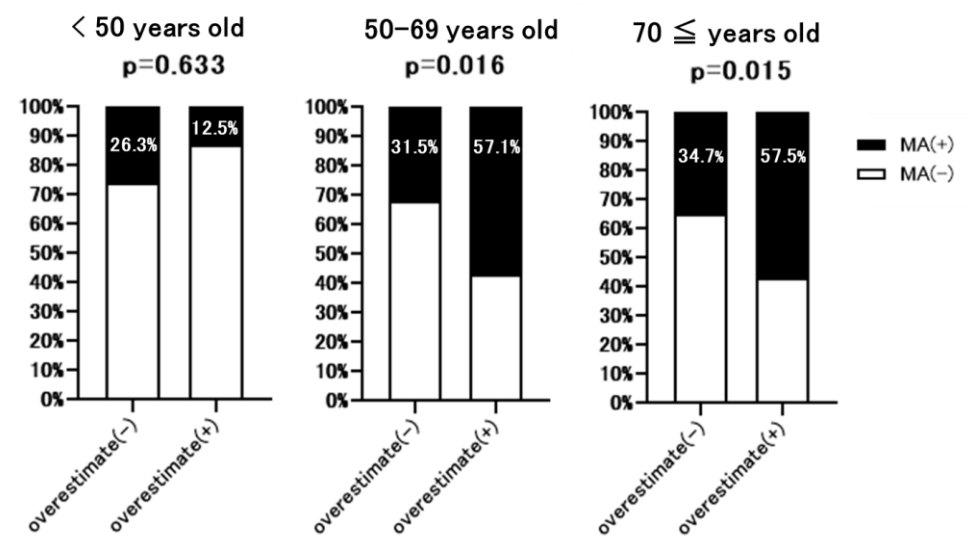
続いて、50 歳未満、50-69 歳、70 歳以上と年齢で層別化して同様の解析を行った。層別化した患者背景を Table 5 に示す。50 歳未満が 27 例、50-69 歳が 139 例、70 歳以上が 141 例であった。50 歳未満の症例の 29.6 %、50-69 歳の症例の 20.1 %、70 歳以上の症例の 28.4 %で腎機能の過大評価を認めたが、この割合に有意差は認めなかった。

Table 5. 年齢で層別化した際の患者背景

	Age			p-value
	<50 (N=27, 8.8%)	50-69 (N=139, 45.3%)	70≦ (N=141, 45.9%)	
Age, (years)†	45 (19-49)	64 (50-69)	76 (70-90)	<0.0001
Male / Female	19 (70.4%)/8 (29.6%)	88 (63.3%)/51 (36.7%)	92 (65.2%)/49 (34.8%)	0.7729
CH / LC	10 (37.0%)/17 (63.0%)	42 (30.2%)/97 (69.8%)	40 (28.4%)/101 (71.6%)	0.6641
overestimation of renal function, +/-	8 (29.6%)/19 (70.4%)	28 (20.1%)/111(79.9%)	40 (28.4%)/101 (71.6%)	0.2323

†Data are shown as median (range) values. Abbreviations: CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis.
p-value indicates comparison of the age< 50, 50 to 69, 70< age group.

年齢で層別化し、腎機能の過大評価の有無と筋肉量低下の関連について解析した結果を Figure 8 に示す。50 歳未満の患者群では、腎機能の過大評価と筋肉量低下の間に有意な関連は認めなかったが、50-69 歳と 70 歳以上の腎機能が過大評価されている患者群では、それぞれ 57.1 %、57.5 %で筋肉量の低下を示しており、いずれも腎機能の過大評価がない患者と比較して有意に高率であった（50-69 歳：p = 0.016、70 歳以上：p = 0.015）。



overestimate (−), patients without overestimated renal function; overestimate (+), patients with overestimated renal function; MA, muscle atrophy. p−value indicates comparison of the overestimate (+) group vs. overestimate (−) group.

Figure 8. 年齢別の腎機能の過大評価と筋肉量低下の割合の比較

50 歳未満、50 歳～69 歳、70 歳以上で層別化して、腎機能の過大評価の有無と筋肉量低下の関連について解析を行った。50 歳未満の患者（左図）では、腎機能の過大評価と筋肉量低下の間に有意な関連は認めなかった。しかし、50～69 歳（中図）の腎機能が過大評価されている群では 57.1 %、70 歳以上（右図）の腎機能が過大評価されている群では 57.5 %が骨格筋量の低下を示し、いずれも過大評価のない群と比較して有意に高率であった。

5. 腎機能の過大評価とサルコペニアとの関連

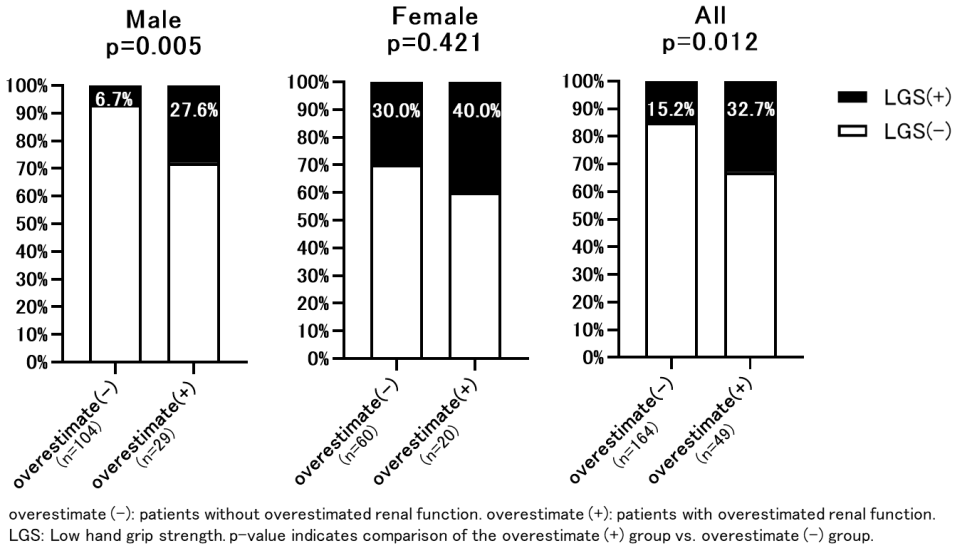
追加の検討として、腎機能の過大評価とサルコペニアとの関連について解析するにあたり、今回の検討の対象となった 307 例のうち、サルコペニアの判定に必要な握力の測定結果を有する 213 例を対象とした。この 213 例の患者背景を Table 6 に示す。腎機能の過大評価を呈したのは 49 例、全体の 23.0 %であった。全体のうち 41 例（41 / 213 例、19.2 %）で握力低下を認め、さらにサルコペニアと判定されたのは 21 例（21 / 213 例、9.9 %）であった。

Table 6. 握力測定のある 213 例の患者背景

	Total (N = 213)	Without overestimated renal function (N = 164, 77.0%)	With overestimated renal function (N = 49, 23.0%)	p-value
Clinical factors				
Age, (years)†	68 (21-90)	68 (21-86)	68 (43-90)	0.6210
Male / Female	133 / 80	104 / 60	29 / 20	0.6166
CH / LC	57 / 156	48 / 116	9 / 40	0.1451
PMI, (cm^2/m^2)†	3.61 (0.71-6.91)	3.74 (0.71-6.91)	3.03 (0.91-6.77)	0.0234
Muscle atrophy, +/−	79 (37.1%) / 134	53 (32.3%) / 111	26 (53.1%) / 23	0.0112
Low hand grip strength, +/−	41 (19.2%) / 172	25 (15.2%) / 139	16 (32.7%) / 33	0.0120
Sarcopenia, +/−	21 (9.9%) / 192	11 (6.7%) / 153	10 (20.4%) / 39	0.0110
Laboratory data				
Platelet count, ($\times 10^4/mm^3$)†	13.0 (1.6-66.5)	13.1 (1.6-66.5)	11.9 (2.3-36.8)	0.7023
AST, (IU/L)†	34 (15-179)	32 (15-179)	37 (17-155)	0.2186
ALT, (IU/L)†	25 (8-214)	25 (9-109)	25 (8-214)	0.5109
Creatinine, (mg/dL)†	0.75 (0.37-1.76)	0.77 (0.40-1.76)	0.66 (0.37-1.58)	0.0958
Cystatin C, (mg/L)†	0.95 (0.49-2.59)	0.90 (0.49-2.05)	1.19 (0.87-2.59)	<0.0001
eGFRcre, (ml/min/1.73 m^2)†	72.7 (23.5-140.9)	72.0 (23.5-131.0)	76.2 (34.2-140.9)	0.0124
eGFRcys, (ml/min/1.73 m^2)†	73.5 (20.2-176.5)	76.9 (27.1-176.5)	54.7(20.2-92.5)	<0.0001

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CH, chronic hepatitis; eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; LC, liver cirrhosis; PMI, psoas muscle mass index.

まず、腎機能の過大評価の有無と握力低下（Low hand grip strength, LGS）の有無との関連について、全症例ならびに男女別で検討を行った。Figure 9 に示すように、男性の腎機能が過大評価されている群では 27.6 %、女性の腎機能が過大評価されている群では 40.0 %、全症例での腎機能が過大評価されている群では 32.7 %の症例が握力低下を呈した。特に全症例と男性で腎機能が過大評価されている患者では、腎機能の過大評価がない群と比較して、握力の低下を示す割合が有意に高い結果であった（全症例 : $p = 0.012$、男性 : $p = 0.005$）。しかし、女性では腎機能の過大評価と握力低下を示す割合に有意差を認めなかった。

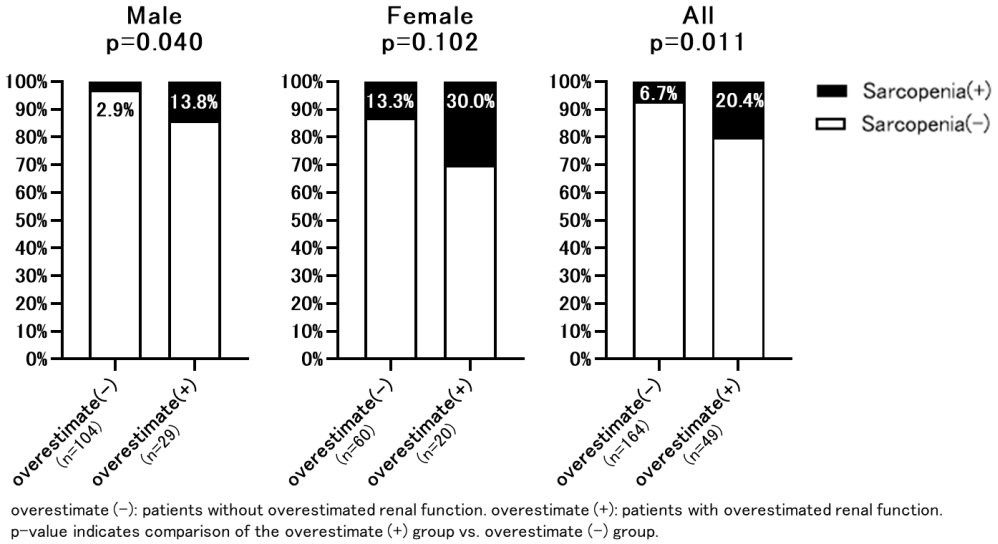


overestimate (−): patients without overestimated renal function. overestimate (+): patients with overestimated renal function.
LGS: Low hand grip strength. p-value indicates comparison of the overestimate (+) group vs. overestimate (−) group.

Figure 9. 腎機能の過大評価の有無と握力低下を示す割合の比較

男性（左図）、女性（中図）、全症例（右図）でそれぞれ腎機能の過大評価と握力低下を示す割合について検討した。握力低下を呈した症例を LGS (+)、握力低下のない症例を LGS (-)とし、LGS (+)の症例を図内では黒色で示す。男性と全症例において、腎機能が過大評価されている群では、過大評価のない群と比較して、握力低下を示す割合はそれぞれ 27.6 %、32.7 %であり、いずれも腎機能の過大評価がある群で握力低下を有する割合が有意に高い結果であった。一方、女性で腎機能が過大評価されている群では 40.0 %で握力の低下を認めたが、過大評価の無い群と比較して、その割合に有意差は認めなかった。

同様に、腎機能の過大評価の有無とサルコペニアの有病率との関連について検討を行った。Figure 10 に示すように、男性の腎機能が過大評価されている群では 13.8 %、女性の腎機能が過大評価されている群では 30.0 %、対象全体の腎機能が過大評価されている群では 20.4 %の症例がサルコペニアと判定された。サルコペニアの有病率は、対象全体および男性の腎機能が過大評価されている患者群では、過大評価がない群と比較して、有意に高い結果であった（全症例：$p = 0.011$、男性：$p = 0.04$）。一方で、女性のみの検討では、腎機能の過大評価の有無とサルコペニアの有病率には有意差を認めなかった。



overestimate (−): patients without overestimated renal function. overestimate (+): patients with overestimated renal function.
p-value indicates comparison of the overestimate (+) group vs. overestimate (−) group.

Figure 10. 腎機能の過大評価の有無とサルコペニアの有病率の比較

男性（左図）、女性（中図）、全症例（右図）で腎機能の過大評価とサルコペニアの有病率について検討した。図内ではサルコペニアと判定された症例の割合を黒色で示している。サルコペニアの有病率は、男性と症例全体の腎機能が過大評価されている群でそれぞれ 13.8 %、20.4 %であり、いずれも腎機能の過大評価がある群で有病率が有意に高い結果であった。しかし、女性の腎機能が過大評価されている群の 30.0 %でサルコペニアと判定されたが、過大評価の無い群と比較して、その割合に有意差は認めなかった。

考察

本研究では、日本人の慢性肝疾患患者における eGFRcre の過大評価の頻度、特性と骨格筋量の低下、ならびにサルコペニアとの関連について検討した。慢性肝疾患患者 307 例のうち、24.8 %（76 / 307 例）の症例で eGFRcre の過大評価がみられた。eGFRcre の過大評価と関連する臨床因子に関しての多変量解析により、肝硬変の存在と PMI の低値が腎機能の過大評価と有意に関連していることが明らかとなった。腎機能が過大評価されている患者では、性別によらず、骨格筋量の低下を示す割合が有意に高い結果であった。さらに、握力測定の結果を有する慢性肝疾患患者 213 例における追加の検討では、筋力の低下およびサルコペニアを呈する割合は、特に腎機能が過大

評価された男性患者において有意に高率であった。

腎機能の低下は慢性肝疾患患者において重要な予後予測因子であり（Fede et al., 2012; Piano et al., 2017）、慢性肝疾患患者の診療において腎機能を正しく評価することは非常に重要である。腎機能の評価法としては、血清クレアチニン値より算出する方法が広く使用されている。さらに、血清クレアチニン値は、肝硬変患者の 3 か月以内の死亡率と相関し、肝移植待機患者の順位決定に使用される MELD スコアの算出にも用いられる（Wiesner et al., 2003）。そのため、血清クレアチニン値の変化は MELD スコアも変化させ、肝移植の順位決定など慢性肝疾患患者の予後に重大な影響を与えると考えられる。

クレアチニンは、クレアチンの代謝産物として生成される。クレアチンは肝臓で生成され、その 90%以上が骨格筋で貯蔵される。そして、クレアチンの代謝産物としてクレアチニンが骨格筋で産生され、腎糸球体で濾過された後に尿細管でほぼ再吸収を受けずに尿中へ排出される。そのため、血清クレアチニン値は、肝機能や骨格筋量の影響を受けるとされている（Yoo et al., 2019）。また、慢性肝疾患では、摂取エネルギー量の低下や分岐鎖アミノ酸の欠乏、アンモニア上昇などの様々な要因により、骨格筋量の低下をもたらすことが知られている（Dasarathy et al., 2016）。本研究の結果では、eGFRcre の過大評価と肝硬変の存在や筋肉量の低下が有意に関連することが明らかとなり、この結果より、慢性肝疾患では、肝機能や骨格筋量が低下することで血清クレアチニン値が低下し、eGFRcre が高値となることで、腎機能の過大評価を引き起こし、実際の腎機能よりも良く評価されることにつながると考えられた。一方で、シスタチン C は全身の有核細胞より産生され、一定の割合で分泌され、糸球体で全て濾過された後に尿細管で再吸収され分解される（Rawlings et al., 1990）。そのため、血中のシスタチン C 濃度はクレアチニンと異なり、性別や年齢、肝機能や骨格筋量の影響を受けず、糸球体濾過量に依存すると考えられており（Francoz et al., 2019）、慢性肝疾患患者の腎機能評価における代替手段として有用性が期待されている。

また、慢性肝疾患ではサルコペニアが重要な予後予測因子であることが知られている（Hanai et al., 2015）。サルコペニアは筋力と骨格筋量の低下により規定され、日本肝臓学会でも慢性肝疾患患者のサルコペニアの合併の有無を判定することが提唱されている（Nishikawa et al., 2016）。そこで、本研究では、握力測定で筋力低下の有無が判別できる 213 例を対象に、腎機能の過

大評価と筋力低下、ならびにサルコペニアとの関連について追加で検討を行った。その結果、特に男性の腎機能が過大評価されている群では、筋力の低下を示す割合が有意に高かった。同様に、サルコペニアの有病率においても、男性の腎機能が過大評価されている群で有意に高い割合を示した。しかし、女性では腎機能の過大評価の有無と筋力低下やサルコペニアとの間に有意な関連は認めなかった。男女間で結果が異なった原因は明らかではないが、原因の 1 つとして、女性では腎機能の過大評価の有無に関わらず、筋力低下を呈する割合が全体的に高く、腎機能の過大評価の有無による有意差を検出することが困難であったことが考えられる。さらに別の仮説として、性ホルモンレベルの違いの影響が考えられる。同化作用のあるテストステロンはサルコペニアに影響する性ホルモンであり、男性のサルコペニア患者ではテストステロンが有意に低値となるが、女性ではその差は認めないことが報告されている（Moctezuma-Velazquez et al., 2018）。本研究でも、男女間の筋肉量や性ホルモンレベルの違いが、筋力とサルコペニアの有病率の結果の性差につながった可能性が考えられた。

2019 年の Yoo らによる検討では、韓国の肝硬変患者の 58.4 %で血清クレアチニン値に基づく腎機能が過大評価されていたと報告されているが（Yoo et al., 2019）、本研究の対象のうち肝硬変患者 215 例に限ると、そのうち 64 例、29.8 %で腎機能の過大評価を認めており、その頻度に差を認めた。Yoo らの検討における対象と本研究の対象では、年齢中央値が異なっており、Yoo らの検討対象の年齢中央値は 54 歳と比較的若年であるのに対し、本研究の対象の年齢中央値が 68 歳であった。さらに、Yoo らの検討では全例が肝硬変患者であり、Child-Pugh 分類が B または C の非代償性肝硬変症例が 75 %以上を占めるのに対し、本研究の対象に含まれる肝硬変症例は 60 %以上が Child-Pugh 分類が A の代償期肝硬変症例であり、対象の肝機能の程度の差が影響している可能性が考えられた。本邦の肝硬変の成因調査（患者数: 16993 例）では、年齢中央値は 68.1 歳と報告されており（Enomoto, et al., 2020）、本研究の対象の年齢中央値とほぼ一致していた。本研究の対象のうち、70.0 %（215 / 307 例）が肝硬変症例であることを考慮すると、本研究での検討結果は、本邦の慢性肝疾患患者における結果をほぼ正確に反映していると考える。

本研究では初めて、腎機能の過大評価と骨格筋量の低下との関連のみならず、筋力の低下やサルコペニアの頻度も同時に評価し、腎機能の過大評価が

あると筋力低下やサルコペニアの頻度が有意に高率であることを明らかとした。サルコペニアと腎機能低下は、慢性肝疾患患者における予後不良の予測因子である。慢性肝疾患患者では、B 型肝炎や C 型肝炎に対する抗ウイルス治療薬や、腹水貯留や下腿浮腫に対する利尿薬、ならびに肝細胞癌に対する抗腫瘍薬などの投与機会を経験するが、これらの多くは腎機能に応じた投与量の調整が必要な薬剤である。しかし、腎機能が過大評価されている場合、これらの薬剤が必要量以上に投与される可能性があり、薬剤による腎負荷によりさらに実際の腎機能の低下を招き、予期せぬ有害事象を引き起こす可能性がある。また、血清クレアチニン値の低下により腎機能が過大評価されることは、血清クレアチニン値を含む項目から算出される MELD スコアの低値とも関連すると考えられ、肝移植の順位決定や予後予測に影響を及ぼし、実際よりも予後が良好なように捉えられ、必要な介入がなされない可能性がある。このように、腎機能が過大評価されていることは、慢性肝疾患患者に対して不利益をもたらす可能性がある。本研究では、慢性肝疾患患者の 24.8 %、肝硬変患者の 29.8 %で eGFRcre が過大評価されており、日常診療ではこの頻度の高さを念頭に置き、必要な薬剤量の調整やサルコペニアの合併について慎重に検討する必要があるといえる。この腎機能の過大評価の有無の判定は、血液生化学的検査から簡便に判定できるため、臨床診療における有用な指標になりうると考えられる。

本章の研究にはいくつかの制限がある。単施設の後方視的研究であり、対象となった症例数、特に握力の測定結果を有する症例数は限られていた。したがって、本研究の検討結果をより検証するためには、今後より多くの慢性肝疾患患者を対象とした前向き研究が必要と考えられた。

《第二章》

慢性肝疾患患者における腎機能の過大評価が

予後に与える影響についての検討

緒言

慢性肝疾患患者において、肝硬変へ進展すること、ならびに肝硬変の病態が進行することは予後不良につながるとされている。肝硬変の初期症状はほとんどないものの、病態が進行すると、黄疸や浮腫、腹水などの肝機能低下や門脈圧亢進による胃・食道静脈瘤の形成や肝性脳症などの合併症をきたし、さらに肝細胞癌の発生母地となる（Yoshiji et al., 2021）。肝硬変は、慢性ウイルス性肝炎やアルコール性肝疾患、自己免疫性肝疾患や非アルコール性脂肪性肝疾患を背景に、肝細胞が慢性かつ持続的に傷害されることに起因するが、急性肝不全などで肝細胞に広範な壊死が生じた後に結節性再生が起こり、肝硬変に進展する場合もある。肝硬変には、肝機能が保たれ臨床症状がほとんどない代償性肝硬変と、肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など肝不全に起因する症状が出現する非代償性肝硬変に分類される。一般に、Child-Pugh 分類が B 以上、もしくは過去に非代償性肝硬変の既往や治療歴がある場合に、非代償性肝硬変としている（Yoshiji et al., 2021）。肝硬変患者の予後を適切に評価し、治療介入を行うことは、臨床上において重要である。

肝硬変患者の予後予測には、一般的に Child-Pugh 分類と MELD スコアが使用されている。Child-Pugh 分類は肝性脳症の程度や、腹水の有無、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間活性値の 5 項目よりなる指標であり、代償期・非代償期によらず、高い精度で予後を予測する指標であり、臨床で頻用されている（D’Amico G et al., 2006）。MELD スコアは血清クレアチニン値、血清ビリルビン値、プロトロンビン時間の 3 項目より算出され、特に非代償性肝硬変において高い予後予測能を有することから、肝

移植待機患者の順位決定にも使用されている。その他に、肝硬変患者の予後予測に有用な因子として腎機能障害や感染症、低ナトリウム血症、サルコペニアなどがあげられているが（Yoshiji et al., 2021; Nishikawa et al., 2016）、予後不良な肝硬変患者の完全な絞り込みは依然として困難であり、さらなる因子の検討が求められている。

腎機能の評価では、血清クレアチニン値に基づき eGFR を算出する方法が最も一般的であるが、慢性肝疾患患者では、肝予備能の低下や骨格筋量の低下により、血清クレアチニン値の低下を引き起こし、実際の腎機能と比較して、腎機能が過大評価されている可能性がある。申請者は第一章において、慢性肝疾患患者の 24.8 %、および肝硬変患者の 29.8 %で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おり、骨格筋量の低下やサルコペニアと有意に関連することを明らかにした。肝硬変患者においては、腎機能低下やサルコペニア自体が予後不良を予測する因子であり、これらと関連する腎機能の過大評価の存在も、慢性肝疾患患者の予後に影響を与える可能性が考えられる。しかし、腎機能の過大評価と肝硬変患者の予後との関連については、十分な解明がなされていない。本章の研究では、腎機能の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明らかにすることを目的に検討を行った。

方法

1．研究の種類・デザイン

単施設後ろ向き観察研究

2．対象となる患者

2015 月から 2018 年の間に北海道大学病院に通院した肝硬変患者のうち、以下の選択基準（1）を満たし、かつ除外基準（2）のいずれにも該当しない場合を適格とした。

（1）選択基準

①肝硬変である患者

②保存血清を有する患者

③筋肉量を測定するための CT 検査の情報を有する患者

④観察期間終了までに 1～3 か月ごとの的確な臨床情報を有する患者

⑤本研究への参加についてインフォームドコンセントを行い自由意思による同意が得られた患者､直接の同意取得が困難であった場合は､包括同意を取得しており､オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者

（2）除外基準

①肝硬変ではない患者
②臨床情報や保存血清が欠落している患者
③CT 検査の情報が欠落している患者
④腎機能を評価する段階で、急性腎障害を発症している患者
⑤血液透析を受けている患者
⑥本研究参加について自由意志による同意が得られなかった患者

3. 検討項目

①肝硬変患者を対象とし、eGFRcys を基準とした eGFRcre の過大評価の有無を判定し、腎機能が過大評価されている患者の予後について、生存曲線を用いて検討した。

②追加の解析として、肝硬変患者の予後に関連する因子について単変量および多変量 Cox 回帰分析を用いて検討した。

4. 測定項目とその測定方法

上記基準で適格と判定された患者より、年齢、性別、BMI、血液生化学的データ、肝疾患の背景要因、Child-Pugh 分類、MELD スコア、肝細胞癌の合併の有無、eGFRcys と eGFRcre による腎機能、骨格筋量の臨床情報を収集した。

対象の観察期間を 2015 年 4 月～2021 年 9 月と設定し、全生存期間による予後の評価を行った。

シスタチン C については、検討を行うために、臨床データの収集、または保存血清を用いて血清濃度測定を行った（SRL, Tokyo, Japan）。

肝硬変の有無は、画像検査所見、肝生検による病理組織学的所見、血液生化学的データ、ならびに FibroScan（Echosens, Paris, France）を用

いた肝硬度測定検査より、総合的に判定した（Ohara et al., 2018)。

腎機能は、第一章と同様に、eGFRcre と eGFRcys で評価を行った。腎機能の過大評価の定義についても、第一章と同様に eGFRcys を基準として、eGFRcre が eGFRcys より 20 %以上高値であった場合に、腎機能が過大評価されていると定義した（Yoo et al., 2019）。

Child-Pugh 分類は肝性脳症の程度や、腹水の有無、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間活性値の 5 項目に対し、それぞれ 1-3 点で合計値を算出し、5-6 点を Child-Pugh class A、7-9 点を class B、10-15 点を class C と分類した（Pugh et al., 1973）。

MELD スコアについては、血清ビリルビン値、血清クレアチニン値、プロトロンビン時間（国際標準比、International normalized ratio, INR）の 3 項目より下記の計算式で算出した（Kamath et al., 2007）。

‣MELD スコア $= 3.78 \times \log_e$ serum bilirubin (mg/dl) + 11.20 $\times$ $\log_e$ INR

$+ 9.57 \times \log_e$ serum creatinine (mg/dl) +

6.43(consistent for liver disease etiology)

さらに患者の骨格筋量は CT 検査を用いて PMI を算出し、筋肉量低下（Muscle Atrophy, MA）の定義についても第一章と同様に、PMI 値が男性で 3.74 cm^2/m^2 未満、女性で 2.29 cm^2/m^2 未満の場合とした（Ohara et al., 2020）。

5. 統計解析

統計分析については、Prism ver. 9.1.2（GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA）ソフトウェアパッケージと EZR（Saitama Medical Center, Jichi Medical University）を使用した。連続変数は Mann-Whitney の U 検定を、カテゴリー変数はフィッシャーの直接確率検定を用いて解析した。すべての p 値は両側検定で、0.05 未満を統計学的に有意であるとした。生存曲線はカプランマイヤー法を用いて作成し、ログランクテストを使用し曲線間の比較を行った。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。

8. 被験者を対象とした研究におけるインフォームドコンセント

本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改定) 」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) 」を遵守して実施され、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会の承認及び病院の許可を得て行われた (自主臨床研究番号：自 018-0310)。研究参加に対して書面による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者を対象とした。

結果

1. 患者背景

Figure 1 に Study flow を示す。2015 年から 2018 年の間に北海道大学病院に通院した肝硬変（Liver cirrhosis, LC）患者 220 例を対象とし、そのうち、保存血清が不足している 4 例、血液透析を受けている 1 例を除外し、計 215 例が検討対象となった。

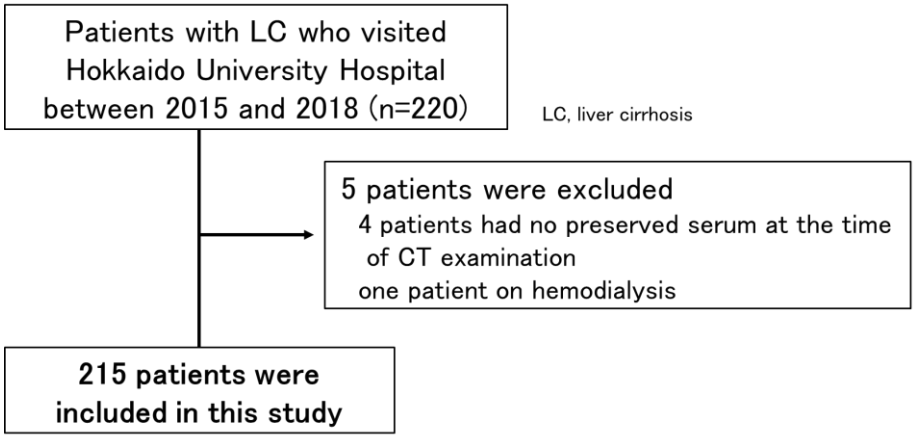


Figure 1. Study flow

本研究の対象となった 215 例の患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は 68 歳（range, 31-90 歳）、男性が 138 例（64.2 %）であった。肝硬変の背景疾患としては、B 型肝炎が 63 例（29.3 %）、C 型肝炎が 51 例（23.7 %）、非ウイルス性肝疾患が 101 例（47.0 %）であった。Child-Pugh 分類は A が 137 例（63.7 %）、B が 59 例（27.4 %）、C が 19 例（8.8 %）で、MELD スコアの中央値は 9（range, 6-30）であった。PMI の中央値は 3.59 cm^2/m^2（range, 0.71-6.83 cm^2/m^2）、男性で 4.00 cm^2/m^2（range, 0.77-6.83 cm^2/m^2）、女性で 2.65 cm^2/m^2（range, 0.71-5.08 cm^2/m^2）であった。PMI 値で筋肉量低下の有無を判定したところ、89 例（41.4 %）の患者で筋肉量低下を認めた。また、観察期間の中央値は 40 か月（range, 1-73 か月）であった。

Table 1. 肝硬変患者 215 例の患者背景

	Total (n=215)
Clinical factors	
Age, (years)†	68 (31–90)
Male / Female	138 (64.2%) / 77 (35.8%)
Etiology, HBV/HCV/NBNC	63 (29.3%) / 51 (23.7%) / 101 (47.0%)
Child-Pugh class, A/B/C	137 (63.7%) / 59 (27.4%) / 19 (8.8%)
HCC, +/−	104 (48.4%) / 111 (51.6%)
PMI, (cm^2/m^2)†, All/Male/ Female	3.59 (0.71–6.83) / 4.00 (0.77–6.83) / 2.65 (0.71–5.08)
Muscle Atrophy, +/−	89 (41.4%) / 126 (58.6%)
MELD score	9 (6–30)
BMI, (kg/m^2)†	24.3 (14.9–48.9)
Observation period, (months)†	40 (1–73)
Laboratory data	
Platelet count, (× $10^4/mm^3$)†	10.9 (1.6–66.5)
Prothrombin time, (%)†	79.3 (18.0–126.8)
Serum albumin, (g/dL)†	3.8 (1.8–5.0)
AST, (IU/L)†	35 (16–192)
ALT, (IU/L)†	25 (8–214)
Creatinine, (mg/dL)†	0.76 (0.37–1.98)
Cystatin C, (mg/L)†	1.00 (0.46–2.73)
eGFRcre, (ml/min/1.73 m^2)†	72.8 (21.6–140.9)
eGFRcys, (ml/min/1.73 m^2)†	69.1 (18.3–152.4)

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CH, chronic hepatitis; eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; MELD, model end-stage liver disease; NBNC, non-hepatitis B and C virus; PMI, psoas muscle mass index.

続いて、血清クレアチニン値より算出した腎機能の過大評価の有無を判定すると、全対象のうち 64 例（64 / 215 例、29.8 %）で腎機能は過大評価されていた。腎機能の過大評価がある群とない群で層別化した患者背景を Table

2 に示す。腎機能が過大評価されている患者では、筋肉量低下を示す割合が 56.3 %（36 / 64 例）であるのに対し、過大評価のない患者では 35.1 %（53 / 151 例）であり、腎機能が過大評価されている群で有意に高率であった。さらに、Child-Pugh 分類が B または C の割合も、過大評価のない群で 27.8 %（42 / 151 例）であるのに対し、過大評価がある群では 56.3%（36 / 64 例）と有意に高い結果であった。また、血液生化学的データでは、腎機能の過大評価がある患者で血清アルブミン値の中央値は 3.5 g/dL と低値であり、血清 Cys C 値の中央値は 1.19 mg/L と過大評価のある群で高値を示した。

Table 2. 腎機能の過大評価の有無別の患者背景

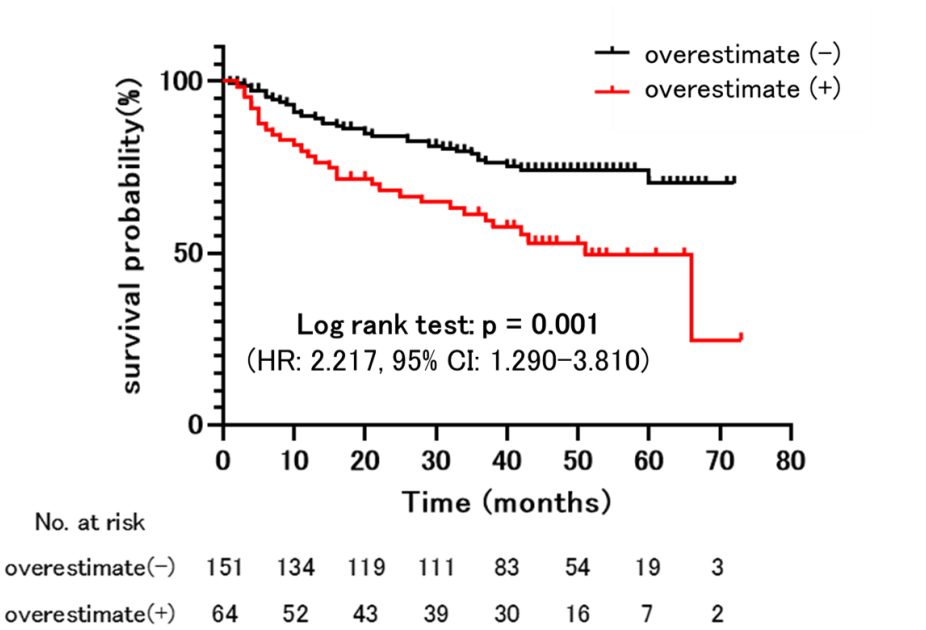
	Without overestimated renal function (N=151, 70.2%)	With overestimated renal function (N=64, 29.8%)	p-value
Clinical factors			
Age, (years)†	68 (31-88)	69 (43-90)	0.9934
Male / Female	97 (64.2%) / 54 (35.8%)	41 (64.1%) / 23 (35.9%)	>0.9999
Etiology, HBV/HCV/NBNC	50 (33.1%) / 33 (21.9%) / 68 (45.0%)	13 (20.3%) /18 (28.1%) / 33 (51.6%)	0.1599
Child-Pugh class, A/B/C	109 (72.2%) / 33 (21.9%) / 9 (6.0%)	28 (43.8%) / 26 (40.6%) / 10 (15.6%)	0.0003
HCC, +/−	75 (49.7%) /76 (50.3%)	29 (45.3%) /35 (54.7%)	0.6546
PMI, (cm^2/m^2)†, All/Male/Female	3.73(0.71-6.83)/4.06(0.77-6.83)/2.70(0.71-5.08)	3.14(0.91-6.77)/3.66(1.28-6.77)/2.15(0.91-4.96)	0.1246/0.1908/0.2466
Muscle Atrophy, +/−	53 (35.1%) / 98 (64.9%)	36 (56.3%) / 28 (43.8%)	0.0062
MELD score	8 (6-30)	10 (6-24)	0.1706
BMI, (kg/m^2)†	24.4 (15.1-35.8)	24.1 (14.9-42.6)	0.7172
Observation period, (months)†	41 (1-72)	37 (2-73)	0.0506
Laboratory data			
Platelet count, ($\times 10^4/mm^3$)†	10.7 (1.6-66.5)	11.3 (2.3-31.0)	0.6215
Prothrombin time, (%)†	81.4 (18.0-126.8)	77.2 (32.2-125.4)	0.2115
Serum albumin, (g/dL)†	3.9 (1.8-5.0)	3.5 (2.2-4.6)	<0.0001
AST, (IU/L)†	34 (16-192)	39 (17-155)	0.0630
ALT, (IU/L)†	25 (9-209)	24 (8-214)	0.3743
Creatinine, (mg/dL)†	0.77 (0.38-1.98)	0.70 (0.37-1.81)	0.3041
Cystatin C, (mg/L)†	0.92 (0.46-2.21)	1.19 (0.85-2.74)	<0.0001
eGFRcre, (ml/min/1.73 m^2)†	71.9 (21.6-131.0)	77.3 (27.8-140.9)	0.0325
eGFRcys, (ml/min/1.73 m^2)†	75.1 (26.7-152.4)	56.3 (18.3-92.5)	<0.0001

†Data are shown as median (range) values or patients' numbers.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CH, chronic hepatitis; eGFRcre, estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; MELD, model end-stage liver disease; NBNC, non-hepatitis B and C virus; PMI, psoas muscle mass index.

2. 腎機能の過大評価の有無による肝硬変患者の予後の比較

腎機能の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検討するにあたり、腎機能の過大評価がある群とない群でカプランマイヤー法を用いて生存曲線を作成し、全生存期間（Overall Survival, OS）について検討するとともに、ログランク検定を使用して曲線間の比較を行った。肝硬変患者 215 例を対象とした検討結果を Figure 2 に示す。腎機能が過大評価されている肝硬変患者（Figure 2 赤線群）は、腎機能の過大評価のない患者（Figure 2 黒線群）と比較して、有意に予後が不良であった（$p = 0.001$; ハザード比

（Hazard Ratio, HR）: 2.217; 95 %信頼区間（Confidence Interval, CI）: 1.290-3.810）。



Abbreviation: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; overestimate(−), patients without overestimated renal function; overestimate(+), patients with overestimated renal function.

Figure 2. 腎機能の過大評価がある群とない群での生存曲線

対象を腎機能の過大評価がある群（図 赤線群）とない群（図 黒線群）に分けて生存曲線を比較した。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: 1.290-3.810）

さらに、観察期間中に死亡した症例を腎機能の過大評価の有無で比較し、死因について検討した結果を Table 3 に示す。死因は肝癌死、肝不全死、その他の要因での死亡に分けて検討した。215 例の肝硬変患者のうち、観察期間中に 66 例が死亡しており、腎機能の過大評価がある群における死亡は 30 例（30 / 64 例、46.9 %）で、肝癌死が 16 例（53.3 %）、肝不全死が 9 例（30.0 %）、その他の要因での死亡が 5 例（16.7 %）であった。腎機能の過大評価がない群における死亡は 36 例（36 / 151 例、23.8 %）であり、肝癌死が 26 例（72.2 %）、肝不全死が 7 例（19.4 %）、その他の要因での死亡が 3 例（8.3 %）であり、腎機能の過大評価がある群とない群との間で、死因に有意差は認めなかった。

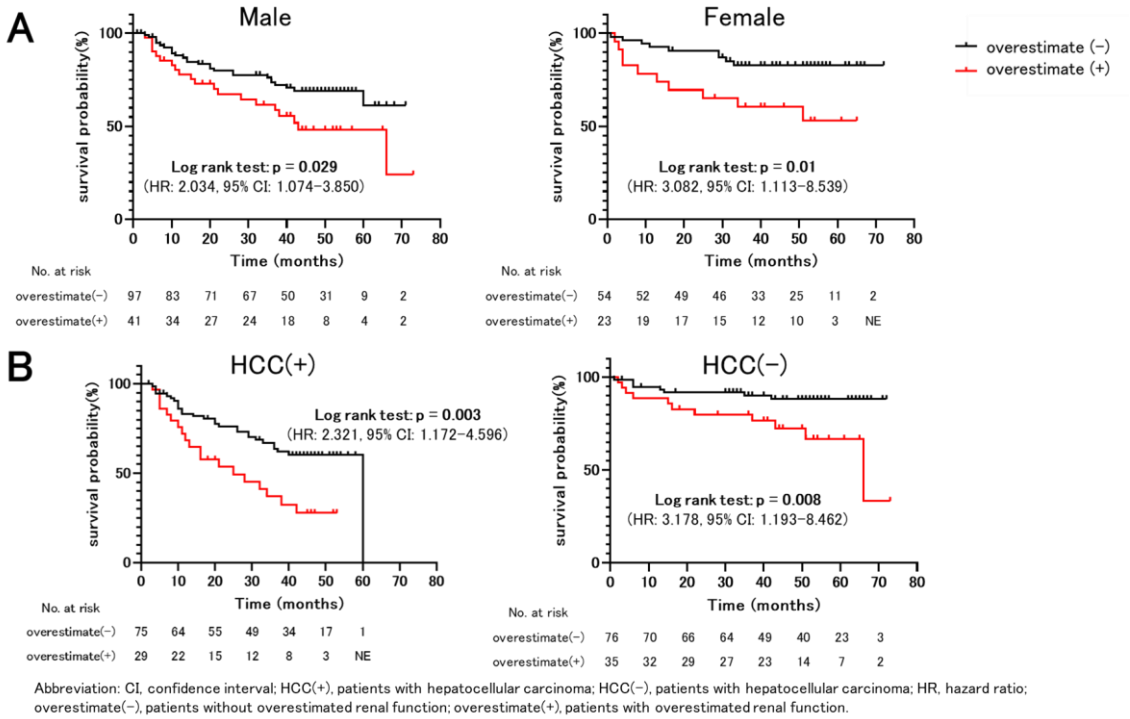
Table 3. 腎機能の過大評価の有無別の死因

	Total (N=215)	Without overestimated renal function (N=151, 70.2%)	With overestimated renal function (N=64, 29.8%)	p-value
death / survival	66 (30.7%) / 149 (69.3%)	36 (23.8%) / 115 (76.2%)	30 (46.9%) / 34 (53.1%)	0.0012
Cause of death, HCC/LF/others	42 (63.6%) / 16 (24.2%) / 8 (12.1%)	26 (72.2%) / 7 (19.4%) / 3 (8.3%)	16 (53.3%) /9 (30.0%) / 5 (16.7%)	0.2716

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; LF, liver failure.

さらなる解析として、男女別ならびに肝細胞癌の合併の有無でサブグループ解析を行った。その結果を Figure 3A ならびに Figure 3B に示す。Figure 3A は男女別で同様の検討を行った結果であるが、腎機能の過大評価がある患者群は、過大評価の無い群と比較して、性別によらず予後が不良である結果であった。（男性：p = 0.029; HR: 2.034; 95 % CI: 1.074-3.850、女性：p = 0.01; HR: 3.082; 95% CI: 1.113-8.539）。

肝細胞癌の有無で層別化したサブグループ解析の結果を Figure 3B に示す。肝細胞癌を合併する肝硬変患者では、腎機能の過大評価がある群では過大評価のない群と比較して、予後が有意に不良であることが明らかとなった（p = 0.003; HR: 2.321; 95 % CI: 1.172-4.596）。同様に肝細胞癌の合併がない肝硬変患者においても、腎機能が過大評価されている群で有意に予後不良である結果であった（p = 0.008; HR: 3.178; 95 % CI: 1.193-8.462）。



Abbreviation: CI, confidence interval; HCC(+), patients with hepatocellular carcinoma; HCC(−), patients with hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; overestimate(−), patients without overestimated renal function; overestimate(+), patients with overestimated renal function.

Figure 3. 性別および肝細胞癌の合併の有無で層別化した生存曲線

(A) 性別で層別化し、腎機能の過大評価がある群とない群での生存曲線を作成した。その結果、男性（A 左図）と女性（A 右図）のいずれにおいても、腎機能の過大評価がある群で有意に予後が不良である結果であった。

(B) 肝細胞癌の合併の性別で層別化し、腎機能の過大評価がある群とない群での生存曲線を作成した。その結果、肝細胞癌の合併がある群（B 左図）とない群（B 右図）のいずれにおいても、腎機能が過大評価されている群で有意に予後が不良であった。

また、肝硬変患者の予後予測に用いる Child-Pugh 分類ならびに MELD スコアでも層別化を行い、それぞれサブグループ解析を行った。Child-Pugh 分類によるサブグループ解析の結果を Figure 4A に、MELD スコアで層別化した解析結果を Figure 4B に示す。

Child-Pugh 分類での検討では、代償期肝硬変である Child-Pugh 分類 A の群、非代償期肝硬変である Child-Pugh 分類 B または C の群に層別化して行った。検討結果を、Figure 4A に示す。Child-Pugh 分類 A では、腎機能の過大評価がない群と比較して、腎機能が過大評価されている群が有意に予後不良であった（p = 0.019; HR: 2.796; 95 % CI: 1.193-6.551）。一方で、Child-Pugh 分類 B または C では、腎機能が過大評価されている群とない群での比較で、

予後に有意差は認めなかった（p = 0.135; HR: 1.708; 95 % CI: 0.842-3.467）。

MELD スコアの層別化におけるカットオフ値は、既報に準じ、肝硬変患者における 3 か月以内の死亡率が 1.9 %とされている MELD スコアが 9 以下の患者群、10 以上の患者群に分けて検討を行った（Russell et al., 2003）。MELD スコアで層別化した検討の結果を Figure 4B に示す。MELD スコアが 9 以下の患者では、腎機能が過大評価されている群は、腎機能が過大評価されていない群と比較して有意に予後が不良であった（p = 0.017; HR: 2.373; 95 % CI: 1.029-5.468）。しかし、MELD スコアが 10 以上の患者では、腎機能過大評価の有無による予後の差は認められなかった（p = 0.170; HR: 1.625; 95 % CI: 0.791-3.328）。

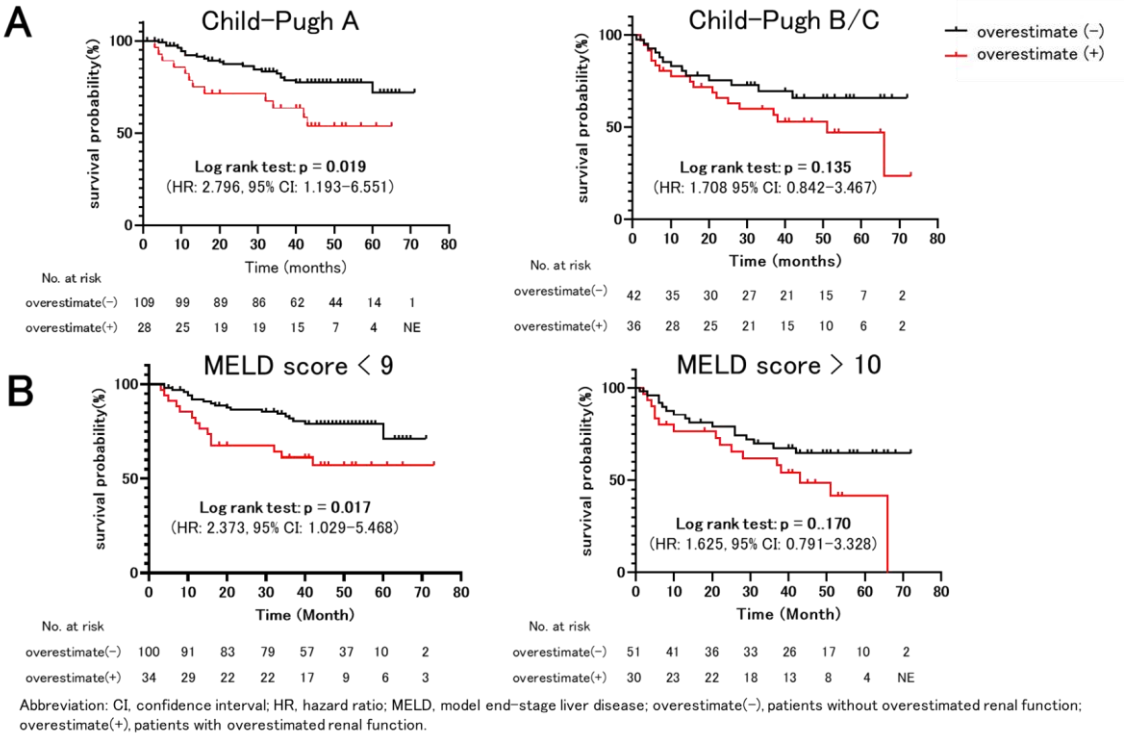


Figure 4. Child-Pugh 分類および MELD スコアで層別化した生存曲線

(A) Child-Pugh 分類で層別化し、腎機能の過大評価がある群とない群での生存曲線を作成した。その結果、Child-Pugh 分類 A の患者（A 左図）では腎機能が過大評価されている群で有意に予後が不良であったが、Child-Pugh 分類 B または C の患者（A 右図）では、腎機能の過大評価の有無で予後に有意な差は認めなかった。

(B) MELD スコアが 9 以下、10 以上で層別化し、腎機能の過大評価がある群とない群での生存曲線を作成した。MELD スコアが 9 以下の患者（B 左

図）では、腎機能が過大評価されている群は有意に予後が不良であった。一方で、MELD スコアが 10 以上の患者（B 右図）では、予後に有意な関連は認めなかった。

3. 肝硬変患者における予後不良を予測する因子についての検討

追加の検討として、肝硬変患者における予後予測因子についての検討を行った。まず、コホート全体の 215 例を対象に、臨床因子と検査値に対して単変量 Cox 回帰分析を行い、$p < 0.05$ 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。その結果を Table 4 に示す。多変量 Cox 回帰分析の結果、B 型肝炎の存在（HR: 0.371; 95 % CI: 0.169-0.811; $p = 0.013$）、腎機能の過大評価の存在（HR: 2.050; 95 % CI: 1.041-4.037; $p = 0.038$）、肝細胞癌の合併（HR: 4.248; 95 % CI: 2.302-7.840; $p < 0.01$）、Child-Pugh 分類 A（HR: 0.492; 95% CI: 0.278-0.871; $p = 0.015$）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine Transaminase, ALT）値（HR: 1.009; 95% CI: 1.002-1.016; $p < 0.01$）が予後と関連する因子であり、腎機能が過大評価されていることは、肝硬変患者における独立した予後不良因子であった。

Table 4. 肝硬変患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, years	1.038 (1.011–1.066)	<0.01	1.023 (0.995–1.051)	0.105
Male	1.547 (0.907–2.637)	0.109	–	–
Etiology of chronic liver diseases				
HBV	0.291 (0.135–0.630)	<0.01	0.371 (0.169–0.811)	0.013
HCV	1.441 (0.874–2.431)	0.171		
NBNC	NA	NA		
HCC presence	3.632 (2.089–6.317)	<0.01	4.248 (2.302–7.840)	<0.01
Child–Pugh class				
Class A	0.389 (0.166–0.812)	0.011	0.492 (0.278–0.871)	0.015
Class B	0.603 (0.277–1.312)	0.202		
Class C	NA	NA		
Overestimation of renal function	2.225 (1.370–3.614)	<0.01	2.050 (1.041–4.037)	0.038
Muscle atrophy	1.996 (1.227–3.244)	<0.01	1.293 (0.770–2.171)	0.331
BMI, kg/m^2	0.999 (0.944–1.058)	0.980	–	–
Platelet count, $\times 10^4/mm^3$	1.007 (0.977–1.039)	0.641	–	–
ALT, IU/L	1.007 (1.001–1.013)	0.023	1.009 (1.002–1.016)	<0.01
Creatinine, mg/dL	2.560 (1.205–5.436)	0.014	2.390 (0.590–9.662)	0.222
Cystatin C, mg/L	2.478 (1.555–3.950)	<0.01	0.837 (0.253–2.766)	0.770

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NA, not available; NBNC, non–hepatitis B and C virus.

続いて、Child-Pugh 分類で患者を層別化し、肝予備能別にサブグループ解析を実施した。まず、Child-Pugh 分類が A の患者 137 例における予後予測因子について検討した結果を Table 5 に示す。多変量 Cox 回帰分析の結果、代償性肝硬変である Child-Pugh 分類 A の患者では、肝細胞癌の合併（HR: 8.385; 95 % CI: 2.766-25.42; $p < 0.01$）、腎機能の過大評価（HR: 2.131; 95% CI: 1.019-4.458; $p = 0.044$）、ALT 値（HR:1.015; 95 % CI: 1.001-1.030; $p = 0.038$）が予後不良を予測する因子であった。

Table 5. Child-Pugh 分類 A の患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age, years	1.046 (1.003-1.090)	0.037	1.008 (0.968-1.050)	0.706
Male	1.276 (0.624-2.609)	0.504	-	-
Etiology of chronic liver diseases				
HBV	0.372 (0.146-0.954)	0.040	0.479 (0.186-1.233)	0.127
HCV	1.379 (0.663-2.869)	0.390		
NBNC	NA	NA		
HCC presence	9.064 (3.057-26.88)	<0.01	8.385 (2.766-25.42)	<0.01
Overestimation of renal function	2.266 (1.127-4.556)	0.022	2.131 (1.019-4.458)	0.044
Muscle atrophy	1.567 (0.805-3.051)	0.186	-	-
MELD score	1.095 (0.934-1.285)	0.264	-	-
BMI, kg/m^2	0.992 (0.914-1.076)	0.842	-	-
Platelet count, $\times 10^4/mm^3$	1.006 (0.969-1.049)	0.690	-	-
ALT, IU/L	1.021 (1.007-1.036)	<0.01	1.015 (1.001-1.030)	0.038
Creatinine, mg/dL	1.911 (0.519-7.046)	0.330	-	-
Cystatin C, mg/L	2.957 (0.943-9.276)	0.063	-	-

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MELD, model-end-stage liver disease; NA, not available; NBNC, non-hepatitis B and C virus.

次に、非代償期肝硬変である Child-Pugh 分類 B または C の患者 78 例における予後予測因子についても検討を行った。この患者群では、Table 6 に示すように、肝細胞癌の合併（HR: 2.312; 95% CI: 1.043-5.128; $p = 0.039$）が唯一の予後不良を予測する因子であり、代償期肝硬変の患者とは異なり、腎機能が過大評価されていることは有意な予後予測因子ではなかった。

Table 6. Child-Pugh 分類 B または C の患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, years	1.005 (1.017-1.096)	<0.01	1.026 (0.988-1.066)	0.187
Male	2.051 (0.9127-4.608)	0.082	-	-
Etiology of chronic liver diseases				
HBV	0.204 (0.047-0.682)	0.033	0.213 (0.049-0.918)	0.038
HCV	1.904 (0.888-4.081)	0.097		
NBNC	NA	NA		
HCC presence	2.726 (1.332-5.663)	<0.01	2.312 (1.043-5.128)	0.039
Overestimation of renal function	1.71 (0.837-3.492)	0.141	-	-
Muscle atrophy	2.43 (1.174-5.028)	0.016	1.411 (0.631-3.152)	0.402
BMI, kg/m^2	0.999 (0.923-1.081)	0.984	-	-
Platelet count, × 10^4/mm^3	1.026 (0.972-1.083)	0.347	-	-
ALT, IU/L	1.003 (0.995-1.011)	0.5	-	-
Creatinine, mg/dL	2.583 (1.057-6.313)	0.037	0.828 (0.199-3.445)	0.795
Cystatin C, mg/L	2.065 (1169-3.648)	0.013	1.762 (0.693-4.481)	0.234

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NA, not available; NBNC, non-hepatitis B and C virus.

さらに、MELD スコアが 9 以下の患者と MELD スコアが 10 以上の患者でも同様に予後予測因子を検討した。MELD スコアが 9 以下である 134 例の肝硬変患者における検討では、Table 7 に示す通り、肝細胞癌の合併（HR: 6.191; 95 % CI: 1.864-20.56; p < 0.01）、腎機能の過大評価（HR: 2.303; 95 % CI: 1.038-5.109; p = 0.04）、ALT 値（HR: 1.020; 95 % CI: 1.004-1.035; p = 0.011）が予後不良を予測する有意な因子であった。

Table 7. MELD スコア 9 以下の肝硬変患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, years	1.037 (0.994-1.082)	0.093	-	-
Male	1.014 (0.549-2.148)	0.970	-	-
Etiology of chronic liver diseases				
HBV	0.133 (0.030-0.589)	<0.01	0.262 (0.059-1.169)	0.079
HCV	NA	NA		
NBNC	0.662 (0.311-1.410)	0.285		
HCC presence	5.669 (1.715-18.74)	<0.01	6.191 (1.864-20.56)	<0.01
Child-Pugh class			-	-
Class A	0.606 (0.259-1.419)	0.248		
Class B	1.651 (0.705-3.866)	0.248		
Overestimation of renal function	2.384 (1.146-4.959)	0.02	2.303 (1.038-5.109)	0.04
Muscle atrophy	2.399 (1.143-5.032)	0.02	1.637 (0.716-3.742)	0.242
MELD score	0.959 (0.644-1.428)	0.836	-	-
BMI, kg/m^2	1.01 (0.933-1.093)	0.809	-	-
Platelet count, × 10^4/mm^3	1.008 (0.966-1.051)	0.709	-	-
ALT, IU/L	1.020 (1.005-1.035)	0.011	1.02 (1.004-1.035)	0.011
Creatinine, mg/dL	1.043 (0.160-6.798)	0.965	-	-
Cystatin C, mg/L	1.87 (0.458-7.633)	0.383	-	-

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MELD, model-end-stage liver disease; NA, not available; NBNC, non-hepatitis B and C virus.

一方、MELD スコアが 10 以上の肝硬変患者における検討では、Table 8 に示すように、肝細胞癌の合併のみ（HR: 3.001; 95 % CI: 1.360-6.623; p < 0.01）が予後不良と有意に関連する因子であり、腎機能が過大評価されていることは有意な予後予測因子として抽出されなかった。

Table 8. MELD スコア 10 以上の肝硬変患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, years	1.073 (1.029-1.119)	<0.01	1.787 (0.826-3.865)	0.140
Male	2.142 (0.952-4.821)	0.066	-	-
Etiology of chronic liver diseases			-	-
HBV	0.404 (0.136-1.195)	0.101		
HCV	1.433 (0.642-3.196)	0.380		
NBNC	NA	NA		
HCC presence	2.712 (1.303-5.644)	<0.01	3.001 (1.360-6.623)	<0.01
Child-Pugh class			-	-
Class A	0.617 (0.314-2.217)	0.679		
Class B	0.611 (0.263-1.424)	0.254		
Class C	NA	NA		
Overestimation of renal function	1.629 (0.804-3.3)	0.176	-	-
Muscle atrophy	2.975 (1.437-6.156)	<0.01	1.927 (0.846-4.378)	0.117
BMI, kg/m^2	0.940 (0.853-1.035)	0.204	-	-
Platelet count, ×10^4/mm^3	1.035 (0.981-1.092)	0.204	-	-
ALT, IU/L	1.002 (0.994-1.01)	0.589	-	-
Creatinine, mg/dL	2.555 (1.092-5.977)	0.031	0.956 (0.259-3.522)	0.947
Cystatin C, mg/L	2.128 (1.202-3.768)	<0.01	1.998 (0.761-5.244)	0.160

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NA, not available; NBNC, non-hepatitis B and C virus.

最後に、肝細胞癌の合併の有無で層別化を行い、それぞれの患者群で予後予測因子の検討を行った。肝細胞癌が合併した 104 例の肝硬変患者における多変量 Cox 回帰分析の結果を Table 9 に示す。多変量 Cox 回帰分析により、B 型肝炎の背景疾患（HR: 0.279、95 % CI: 0.094-0.833; p = 0.022）、腎機能の過大評価（HR: 2.290; 95 % CI: 1.128-4.651; p = 0.022）、MELD スコア（HR: 1.158; 95 % CI: 1.001-1.340; p = 0.049）、ALT 値（HR:1.020; 95 % CI: 1.007-1.033; p < 0.01）が有意差をもって予後を予測しうる独立因子であった。

Table 9. 肝細胞癌が合併した肝硬変患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, years	1.015 (0.983-1.048)	0.369	-	-
Male	1.318 (0.693-2.508)	0.400	-	-
Etiology of chronic liver diseases				
HBV	0.213 (0.081-0.562)	<0.01	0.279 (0.094-0.833)	0.022
HCV	0.831 (0.448-1.541)	0.556		
NBNC	NA	NA		
Child-Pugh class				
Class A	0.176 (0.052-0.591)	<0.01	0.961 (0.396-2.332)	0.929
Class B	0.302 (0.084-1.079)	0.065		
Class C	NA	NA		
Overestimation of renal function	2.428 (1.346-4.379)	<0.01	2.290 (1.128-4.651)	0.022
Muscle atrophy	1.707 (0.957-3.044)	0.07	-	-
MELD score	1.16 (1.05-1.281)	<0.01	1.158 (1.001-1.340)	0.049
BMI, kg/m^2	1.018 (0.956-1.083)	0.584	-	-
Platelet count, $\times 10^4$/mm^3	1.018 (0.964-1.074)	0.526	-	-
ALT, IU/L	1.022 (1.01-1.034)	<0.01	1.020 (1.007-1.033)	<0.01
Creatinine, mg/dL	1.675 (0.648-4.327)	0.287	-	-
Cystatin C, mg/L	2.292 (1.127-4.661)	0.022	0.821 (0.322-2.095)	0.680

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MELD, model end-stage liver disease; NA, not available; NBNC, non-hepatitis B and C virus.

肝細胞癌の合併がない肝硬変患者 111 例における検討では、Table 10 に示すように、単変量 Cox 回帰分析により、Child-Pugh 分類 A（HR: 0.121; 95 % CI: 0.034-0.433; p < 0.01）、腎機能の過大評価（HR: 3.192; 95 % CI: 1.282-7.951; p = 0. 013）、骨格筋量の低下（HR: 3.102; 95 % CI: 1.202-9.007; p = 0.019）、血清クレアチニン値（HR: 6.443; 95 % CI: 1.81-22.93; p < 0.01）、血清シスタチン C 値（HR: 4.412; 95 % CI: 2.206-8.826; p < 0.01）が予後と有意に関連する結果であった。しかし、多変量 Cox 回帰分析を行うと、いずれの因子も有意な独立因子とは同定されなかった。

Table 10. 肝細胞癌の合併がない肝硬変患者における予後予測因子

	Univariate analysis		Multiple analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age, years	1.035 (0.987-1.085)	0.154	-	-
Male	1.508 (0.572-3.971)	0.406	-	-
Etiology of chronic liver diseases				
HBV	0.256 (0.057-1.155)	0.076	-	-
HCV	1.930 (0.712-5.237)	0.197		
NBNC	NA	NA		
Child-Pugh class				
Class A	0.121 (0.034-0.433)	<0.01	0.311 (0.092-1.045)	0.059
Class B	0.470 (0.173-1.384)	0.178		
Class C	NA	NA		
Overestimation of renal function	3.192 (1.282-7.951)	0.013	1.596 (0.444-5.736)	0.474
Muscle atrophy	3.102 (1.202-9.007)	0.019	2.146 (0.761-6.053)	0.149
BMI, kg/m^2	1.001 (0.891-1.125)	0.983	-	-
Platelet count, $\times 10^4$/mm^3	0.985 (0.923-1.051)	0.640	-	-
ALT, IU/L	1.004 (0.992-1.016)	0.517	-	-
Creatinine, mg/dL	6.443 (1.81-22.93)	<0.01	2.401 (0.319-18.08)	0.397
Cystatin C, mg/L	4.412 (2.206-8.826)	<0.01	1.329 (0.283-6.243)	0.719

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NA, not available; NBNC, non-hepatitis B and C virus.

考察

肝硬変とは、肝臓全体に再生結節が形成され、再生結節を線維性隔壁が取り囲む病変と定義され、肝疾患の終末像である。肝細胞が持続的に傷害されることに起因し、病因としては慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、脂肪性肝疾患、自己免疫性肝疾患が代表的疾患である（Yoshiji et al., 2021）。肝硬変の診療では、分岐鎖アミノ酸製剤や利尿剤の投与などが病態の改善に寄与すると報告があるが（Nakai et al., 2013; Hidaka et al., 2013）、肝硬変患者の予後を評価し、適切な介入を行うことが、臨床上の重要な課題である。

肝硬変患者を含む慢性肝疾患患者では、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可能性があり（Yoo et al., 2019）、申請者は第一章において、血清クレアチニン値に基づく腎機能は、慢性肝疾患患者の24.8 %で過大評価されており、この腎機能の過大評価は骨格筋量の低下ならびにサルコペニアと関連することを明らかとした。腎機能障害やサルコペニアは、それ自体が肝硬変患者における予後不良因子として知られており（Yoshiji et al., 2021; Nishikawa et al., 2016）、これらと関連する腎機能の過大

評価についても、肝硬変患者の予後と関連する可能性を考え、腎機能の過大評価が肝硬変患者の予後に与える影響について明らかとすることを目的に、本研究の検討を行った。

本研究で対象とした肝硬変患者 215 例において、血清クレアチニン値より算出した腎機能は全体の 29.8 %（64 / 215 例）の患者で過大評価されていた。腎機能が過大評価されている患者では、56.3 %で筋肉量の低下を認め、また、Child-Pugh 分類 B または C の非代償期肝硬変である割合が 56.2 %であり、いずれも腎機能の過大評価がない患者と比較して、有意に高率であった。腎機能が過大評価されている患者では、血液生化学データのうち、血清アルブミン値が低値であり、これは非代償期肝硬変患者の割合が高率であることを反映した結果と考えられる。さらに、腎機能が過大評価されている患者では eGFRcys が有意に低値であったことから、実際の腎機能はより低下している可能性が示唆される。

Figure 2 で示したように、カプランマイヤーの生存分析では、腎機能が過大評価されている肝硬変患者は、過大評価のない患者よりも予後が不良であることが明らかとなった。本邦の肝硬変患者における死因として、肝細胞癌が 70 %、肝不全が 20 %、食道静脈瘤等の消化管出血を含むその他の要因が 10 %以下を占めるとされている（一般社団法人 日本肝臓学会, 2015）。本研究でも、観察期間中に 66 例の肝硬変患者が死亡しており、死因としては肝細胞癌が 63.6 %（42 / 66 例）、肝不全が 24.2 %（16 / 64 例）を占めていたことから、本邦の肝硬変患者で報告されている結果とほぼ一致する結果であった。しかし、死因を腎機能の過大評価の有無で比較した結果では、死因に明らかな差は認めなかった。

サブグループ解析として、性別や肝細胞癌の合併の有無で生存曲線間の検討を行った結果では、性別や肝細胞癌の合併の有無によらず、腎機能の過大評価がある群で有意差をもって予後が不良であった。肝硬変患者の予後評価に使用される Child-Pugh 分類や MELD スコアで層別化した検討においては、代償期肝硬変である Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者、MELD スコアが 9 以下の肝硬変患者で腎機能が過大評価されている場合、腎機能の過大評価のない患者と比較して、有意に予後が不良であった。しかし、Child-Pugh 分類が B または C の非代償期の肝硬変患者や、MELD スコアが 10 以上の患者では、腎機能の過大評価の有無は予後に有意な関連を示さなかった。これは、非代

償期肝硬変における肝予備能の低下や、MELD スコアが高値であることは、それ自体が予後不良な状態であるため、統計学的に差がつきにくいものであったと推測される。

追加の検討として、肝硬変患者における予後予測因子を検討することを目的に、単変量および多変量 Cox 回帰分析を実施した。その結果、対象の肝硬変患者全体および Child-Pugh 分類が A の患者群、MELD スコア 9 以下の患者群において、腎機能が過大評価されていることは肝硬変患者の不良な予後を予測しうる独立した予後予測因子であることが明らかになった。Child-Pugh 分類が A の肝硬変患者は、1〜2 年の生存率が 90 %以上と報告されており（D'Amico et al., 2006）、さらに MELD スコア 9 以下の肝硬変患者は、3 か月以内の死亡率が 1.9 %と低率であるとされている（Wiesner et al., 2003）。本研究の検討結果より、肝予備能が保たれており、一般的には予後が良好とされている肝硬変患者において、腎機能の過大評価を伴うと予後が不良であり、かつ独立した予後予測因子であることが初めて明らかとなった。これらの結果より、腎機能の過大評価の有無は、日常臨床において有用な臨床因子であると考えた。

さらに、肝細胞癌の合併がある肝硬変患者における解析でも、腎機能が過大評価されていることは独立した予後予測因子であることが明らかとなった。第一章でも論じたように、肝疾患による肝機能の低下や骨格筋量の低下などを原因として、血清クレアチニン値より算出した腎機能は、実際の腎機能よりも過大評価される現象を引き起こすと考える。肝硬変患者への治療介入として使用機会の多い利尿薬や、肝細胞癌の治療に使用する抗腫瘍薬は、腎機能に応じて投薬の可否の判断や、用量の調整を行うことが必要となる。しかし、腎機能が過大評価されている場合、実際の腎機能はさらに低下している可能性があり、実際の腎機能が耐えうる用量よりも過剰に投与されてしまい、さらなる腎機能障害を引き起こし、予後不良に関連すると考える。肝細胞癌の合併する患者群において、腎機能の過大評価が独立した予後予測因子であることは、この機序に関連した結果である可能性がある。

本研究の検討では、血清クレアチニン値に基づく腎機能は肝硬変患者の 29.8 %で過大評価されており、腎機能が過大評価されていることは、性別や肝細胞癌の合併に関わらず、不良な予後をたどることが明らかとなった。さらに、多変量 Cox 回帰分析の結果より、コホート全体のみならず、Child-Pugh

分類が A の肝硬変患者や MELD スコアが 9 以下の肝硬変患者において、腎機能の過大評価は独立した予後予測因子であった。腎機能の過大評価の検討は、血清クレアチニン値と血清シスタチン C 値より簡便に算出することができる。肝疾患患者の腎機能の評価では、血清クレアチニン値より算出する方法よりも血清シスタチン C 値から算出する方法がより実測値と相関するとの報告があるが（Yoo et al., 2019）、本邦の臨床検査の保険適応では、「シスタチン C 値は尿素窒素またはクレアチニンにより腎機能低下が疑われた場合に、3 月に 1 回に限り算定できる」とされており、腎機能が過大評価されている頻度が高い肝疾患患者における保険診療範囲内での定期的なシスタチン C 値の測定は、実臨床では未だ十分には行われていないと考える。今回の検討結果から、特に肝予備能が保たれており、一般的に予後が良好であるとされる肝硬変患者の予後評価の際に、腎機能の過大評価の有無は臨床的に有用な指標となりうると考える。

本章の研究にはいくつか制限がある。本研究は単一施設の後方視的研究であり、サルコペニアの判定など、いくつかの臨床要因の検討が不足している状態であった。さらに、肝細胞癌の合併がない肝硬変患者における多変量 Cox 回帰分析では、有意な独立因子が明らかとならず、対象症例を増やしてのさらなる検討の余地がある。

結論

第一章の検討では、慢性肝疾患患者の 24.8 %で血清クレアチニン値より算出した腎機能（eGFRcre）は過大評価されており、この腎機能の過大評価は、骨格筋量の低下とサルコペニアに関連することが明らかとなった。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、eGFRcre の過大評価を引き起こしていることが示唆された。

第二章では、肝硬変患者の 29.8 %で腎機能の過大評価を認めた。腎機能が過大評価されている肝硬変患者は、過大評価のない患者と比較して、有意差をもって予後が不良であった。この結果は、性別や肝細胞癌の合併の有無によらず、同様の結果であった。さらに、肝硬変患者の予後予測因子の検討では、腎機能が過大評価されていることは、予後不良を予測する独立した因子であった。Child-Pugh 分類が A の代償期肝硬変患者や、MELD スコアが 9 以下の肝硬変患者でも、腎機能が過大評価されていることは独立した予後予測因子であった。

本研究において、以下の知見が得られた。

・血清クレアチニン値より算出する従来の腎機能評価では、慢性肝疾患患者の 24.8 %で、実際の腎機能よりも過大に評価されていたことを報告した。
・腎機能が過大評価されている慢性肝疾患患者では、骨格筋量の低下を示す割合が高率であることを報告した。
・腎機能が過大評価されている慢性肝疾患患者では、握力低下やサルコペニアを呈する割合が高率であることを報告した。
・血性シスタチン C 値より算出する腎機能評価法は肝機能や骨格筋量の影響を受けないため、慢性肝疾患患者における腎機能評価に有用である可能性を報告した。
・肝硬変患者における検討の結果、29.8 %の患者において、腎機能は実測値よりも過大評価されていたことを報告した。
・腎機能が過大評価されている患者群では、肝予備能の低下や筋肉量低下の割合が高いことを報告した。
・腎機能が過大評価されている肝硬変患者は、過大評価のない群と比較して

予後が不良であることを明らかとした。
・腎機能が過大評価されていることは、肝硬変患者における独立した予後予測因子であることを報告した。
・肝予備能が保たれており、一般的に予後が良好とされている肝硬変患者において、腎機能が過大評価されていることは、独立した予後予測因子であることを報告した。
・eGFRcre と eGFRcys より判定する腎機能の過大評価は、簡便に判定できる手段であり、肝硬変患者の予後予測の際の有用な指標である可能性を報告した。

本研究では、慢性肝疾患患者において、血清クレアチニン値より算出した従来の腎機能評価は、24.8 %の症例で、実測値と比較して過大に評価されていることを報告した。さらに、腎機能の過大評価には骨格筋量の低下やサルコペニアが関連することを報告した。慢性肝疾患における腎機能の過大評価は、肝機能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することで生じると考えられるが、その詳細な機序については明らかとはなっていない。そのため申請者は、肝筋相関として、慢性肝疾患患者における骨格筋量の低下やサルコペニアに寄与しうる因子を明らかとすることを目的として、micro RNA に着目した基礎的な検討を行っている。現在までに、特定の肝細胞由来の micro RNA が骨格筋形成に抑制的に働くことを見出しており、引き続き検討を行っていく予定である。

また、腎機能が過大評価されている肝硬変患者では、予後が不良であり、腎機能の過大評価という臨床因子自体が、肝硬変患者における独立した予後予測因子であることを報告し、日常臨床における有用な指標となる可能性について報告した。しかし、症例数が限られる点から、今後は症例数を増やして検討していくとともに、腎機能の過大評価がある群への早期の適切な介入により、予後が改善しうるかについての前向きな研究が望まれる。

肝疾患患者では、肝機能低下や骨格筋量の低下などにより、正しく腎機能が評価できておらず、過大評価されている可能性がある。腎機能の過大評価は不良な予後に繋がるため、日常診療では、腎機能の過大評価の有無に注意を払い、腎機能低下やサルコペニアのモニタリングや早期の治療介入を行うことが重要と考える。

謝　辞

まず、本研究にご協力頂いた全ての患者様、ならびにそのご家族に心より感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益な御指導・御助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院　内科学講座消化器内科学教室 坂本直哉教授に深く感謝申し上げます。

さらに、研究に対する心構え、実際の研究方法さらにはデータの解釈や論文の作成に至り、様々な面において御指導・御援助を賜りました北海道大学大学院医学研究院　内科学講座消化器内科学教室講師　須田剛生先生ならびに同教室助教 大原正嗣先生にも厚く御礼申し上げます。

また、臨床における技術指導や、検体の採取などにご尽力頂きました、北海道大学病院消化器内科 肝臓グループの諸先生方に、心より深く感謝申し上げます。

2024年3月

吉田　苑永

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Carrier P, Debette-Gratien M, Essig M, Loustaud-Ratti V. (2018). Beyond serum creatinine: which tools to evaluate renal function in cirrhotic patients? Hepatol Res. 48, 771-779.

Cruz-Jentoft A.J., Landi F, Schneider S, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen L.K., Fielding R.A., Martin F.C., Michel J.P., et al. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing. 43, 748–759.

D'Amico G, Garcia-Tsao G and Pagliaro L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. 44, 217-231.

Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, Nishikawa H, Hige S, Takikawa Y, Taniai M, Ishikawa T, Yasui K, Takaki A, et al. (2020). Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: A nationwide survey. J Gastroenterol. 55, 353–362.

Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A and Burroughs A.K. (2012). Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. J Hepatol. 56, 810-818.

Francoz C and Sola E. (2019). Assessment of renal function in cirrhosis: Sarcopenia, gender and ethnicity matter. J Hepatol. 70, 828-830

Hidaka H, Nakazawa T, Kutsukake S, Yamazaki Y, Aoki I, Nakano S, Asaba N, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, et al. (2013). The efficacy of nocturnal administration of branched-chain amino acid granules to improve quality of life in patients with cirrhosis. J Gastroenterol. 48, 269-76.

一版社団法人 日本肝臓学会編.（2015）. 肝がん白書.（一般社団法人　日本

肝臓学会：東京）

Japan Nephrology Society. (2012). Special issue: Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 54, 1034-1191.

Kamath PS, Kim WR and Advanced Liver Disease Study Group. (2007). The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 45, 797-805.

Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. (2009). Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. Am. J. Kidney Dis. 53, 982–992.

Moctezuma-Velázquez C, Low G, Mourtzakis M, Ma M, Burak K.W., Tandon P and Montano-Loza A.J.(2018). Association between Low Testosterone Levels and Sarcopenia in Cirrhosis: A Cross-sectional Study. Ann Hepatol. 17, 615-623.

Nakai M, Suda G, Kubo A, Tokuchi Y, Kitagataya T, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Kawagishi N et al. (2020). Durable response without recurrence to Tolvaptan improves long-term survival. J Gastroenterol. 55, 1150-61.

Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K and Nishiguchi S. (2016). Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. Hepatol Res. 46, 951–963.

Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S and Higuchi K. (2021). Sarcopenia and Frailty in Liver Cirrhosis. Life. 11, 399.

Ohara M, Ogawa K, Suda G, Kimura M, Maehara O, Shimazaki T, Suzuki K, Nakamura A, Umemura M, Izumi T, et al. (2018). L-Carnitine Suppresses Loss of Skeletal Muscle Mass in Patients with Liver Cirrhosis. Hepatol Commun. 2, 910-922.

Ohara M, Suda G, Kimura M, Maehara O, Shimazaki T, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Kawagishi N, Nakai M, et al. (2020). Analysis of the optimal psoas muscle mass index cut-off values, as measured by computed tomography, for the diagnosis of loss of skeletal muscle mass in Japanese people. Hepatol Res. 50, 715-725.

Pandey R, Velasquez1 S, Durrani S, Jiang M, Neiman M, Crocker JS, Benoit JB, Rubinstein J, Paul A, Ahmed R PH. (2017). MicroRNA-1825 induces proliferation of adult cardiomyocytes and promotes cardiac regeneration post ischemic injury. Am J Transl Res. 9, 3120-3137.

Piano S, Romano A, Di Pascoli M and Angeli P. (2017). Why and how to measure renal function in patients with liver disease. Liver Int. 37, 116-122.

Rawlings, N.D. and Barrett A.J. (1990). Evolution of proteins of the cystatin superfamily. J Mol Evol. 30, 60-71.

Romano T.G., Schmidtbauer I, Silva F.M.D.Q., Pompílio C.E., D'Albuquerque L.A.C. and Macedo E. (2013). Role of MELD Score and Serum Creatinine as Prognostic Tools for the Development of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. PLoS ONE, 8, e64089.

Schmidt M, Schüler S.C., Hüttner S.S., Eyss B and Maltzahn J. (2019). Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle. Cell Mol Life Sci. 76, 2559-2570.

Shashidhar K.N. and Nallagangula K.S. (2019). Pros and Cons of Existing Biomarkers for Cirrhosis of Liver. Acta Scientific Medical Sciences. 3, 63-72.

Tokuchi Y, Suda G, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Ohara M, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Kawagishi N, et al. (2021). Changes in the estimated renal function after hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral agents: Impact of changes in skeletal muscle mass. J Viral Hepat. 28, 755-763.

Uojima H, Chuma M, Tanaka Y, Hidaka H, Nakazawa T, Iwabuchi S, Kobayashi S, Hattori N, Ogushi K, Morimoto M et al. (2020). Skeletal Muscle Mass Influences

Tolerability and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib. Liver Cancer. 9, 193-206.

Wang J, Fry C.M.E., and Walker C.L. (2019). Carboxyl-terminal modulator protein regulates Akt signaling during skeletal muscle atrophy in vitro and a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Sci Rep. 9, 3920.

Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R.M., et al. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 124, 91-96.

Yoo J.J, Kim S.G, Kim Y.D, Lee B, Lee M.H, Jeong S.W, Jang J.Y, Lee S.H, Kim H.S and Cheon G.J. (2019). Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. J. Hepatol. 70, 847-854.

Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, et al. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. Hepatol Res. 51, 725-49.