

論 文 内 容 要 旨

Management of refractory ascites attenuates muscle mass reduction and improves survival in patients with decompensated cirrhosis

(肝硬変患者における難治性腹水の制御はサルコペニアの進行を抑え予後を改善させる)

Journal of Gastroenterology, 55(2):217-226, 2020.

主指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

副指導教員：相方 浩 准教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

難波 麻衣子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景・目的】サルコペニアを有する肝硬変患者の患者の予後は不良である。肝硬変患者におけるサルコペニアの原因は多様で、BCAAの低下、高アンモニア血症、低テストステロン血症、成長ホルモンの低下、TNF- α 、IL-6等の炎症性サイトカインの上昇、インスリン抵抗性に伴うAkt活性の減弱などが複合的に関わっていると考えられている。肝硬変患者においては、栄養療法、運動療法などの介入を行うことが重要であるが、一方で難治性の腹水は腹満感による食欲不振が栄養状態を悪化させるとともに患者のADLを低下させて運動量の低下を招くため、サルコペニアを進行させることが予想される。一方、腹水治療としては、塩分制限に加え、利尿薬投与をまず行うが、高容量の既存利尿薬は腎機能を悪化させることが知られており、既存利尿薬抵抗性を認める場合、早期のトルバプタン導入が推奨されている。今回我々は、難治性腹水に対してトルバプタンを投与した症例を対象に、その奏功別の筋肉量の変化を評価した。

【方法】2013年12月から2018年7月までに、当院で難治性腹水に対してトルバプタンを初回導入し、そのうち開始前及び投与期間中（開始後3ヶ月以上あけて）CTを施行した症例を対象としてretrospectiveに検討した。トルバプタン開始時に肝細胞癌を有していた症例と、観察期間中に肝移植を施行された症例は除外した。筋肉量の評価法については、CTのL3レベルにおける骨格筋の断面積 skeletal muscle area (SMA)で行った。筋肉量の変化率 Δ SMI/年(%)は、以下のように算出した。:

$$\Delta\text{SMI}(\%) = (\text{最終CTのSMI} - \text{開始前CTのSMI}) / \text{開始前CTのSMI} \times 100 / \text{期間(年)}$$

トルバプタン開始後、臨床的に腹水や浮腫が制御できており、トルバプタン導入後3ヶ月以上あけて撮像したCTにて腹水が消失した症例を奏功例と定義し、奏功の有無別に筋肉量の変化率を比較した。

【成績】対象者は全部で42例であった。年齢中央値71歳、男性23例/女性19例、Child-Pugh分類B32例/C10例。主要な検査項目の中央値は、血小板数10.4万/ μ l、アルブミン2.85 mg/dl、BUN 20.4 mg/dl、Cre 1.0 mg/dl、トルバプタン開始時のフロセミド投与量中央値20 mg/dl、スピロラクトン投与量中央値25 mg/dl、観察期間中央値は22.7ヶ月であった。トルバプタンの奏功27例、無効17例で奏功率は64%であった。トルバプタンの反応に寄与する因子は、血小板数 ≥ 10 万/ μ l（オッズ比26.971、95%信頼区間:2.318-313.876、 $p=0.009$ ）、フロセミド投与量 >20 mg/day（オッズ比0.029、95%信頼区間0.002-0.393、 $p=0.008$ ）であった。患者背景別にみた Δ SMI(%)は、トルバプタン奏功群は無効群よりも明らかに筋肉量を維持できており（ $p<0.001$ ）、性別、年齢、肝予備能、トルバプタン開始時の筋肉量の有無、フロセミド投与量別で差はなかった。しかしながら、利尿薬と Δ SMI(%)の相関を見てみると、フロセミドと Δ SMI(%)の間に負の相関を認めた。スピロラクトンとの間には相関は認めなかった。筋肉量の増加[Δ SMI(%) ≥ 0]に寄与する因子を多変量解析で検討したところ、トルバプタンの奏功のみが抽出された（オッズ比20.364、95%信頼区間:2.327-178.97、 $p=0.006$ ）。トルバプタン奏功別のアルブミン値の変化では、奏功群では明らかにアルブミン値が上昇し（ $p=0.006$ ）、無効群では低下する傾向を認めた。また、奏功群は累積生存率が有意に良好であった（ $p=0.0107$ ）。予後に関連する因子を多変量解析で検討したところ、トルバプタンの奏功のみが抽出された（ハ

ザード比 3.884、95%信頼区間: 1.264-11.931、 $p=0.018$)。

【考案】トルバプタン奏功例では、腹部膨満感が軽減するため、栄養状態の改善と運動量の増加を介して、サルコペニアの進行が抑制された可能性がある。また、高容量のループ利尿薬は腎機能障害や筋肉量低下を引き起こすと言われている。今回、トルバプタンが奏功によりループ利尿薬の使用を減少させることができたことでサルコペニアの進行を抑制できた可能性もあると考えた。

【結語】非代償期の肝硬変患者では、難治性腹水をコントロールすることでサルコペニアの進行を抑制し、予後を改善できる可能性がある。