

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	難波 麻衣子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項 該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	丸山 博文	印
審査委員	教授	木村 浩彰	
審査委員	准教授	小林 剛	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>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。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。今回著者らは、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。</p> <p>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 ΔSMI/年 (%) は、以下のように算出した。：</p> $\Delta\text{SMI}(\%) = (\text{最終 CT の SMI} - \text{開始前 CT の SMI} / \text{開始前 CT の SMI}) \times 100 / \text{期間 (年)}$ <p>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。</p> <p>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/μl、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</p>			

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 例で奏成功率は 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 $\geq 10$  万/ $\mu\text{l}$  (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  $>20\text{mg/day}$  (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  $\Delta\text{SMI}$  (%) 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、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  $\Delta\text{SMI}$  (%) の相関を見てみると、フロセミドと  $\Delta\text{SMI}$  (%) 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 [ $\Delta\text{SMI}$  (%)  $\geq 0$ ] 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、 $p=0.018$ )。

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、トルバプタンの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られた。以上、肝硬変患者における難治性腹水の制御とサルコペニアの関係を明らかにした点で高く評価され、今後のさらなる研究の展開が期待される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が難波麻衣子に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。