

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項，第 25 条第 3 項関係）

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	菊地 由花
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
Clinical utility of computed tomography-based evaluation of trunk muscles in primary sclerosing cholangitis (原発性硬化性胆管炎における、体幹筋の CT 評価による臨床的有用性の検討)			
論文審査担当者			
主査 教授 田中 純子			印
審査委員 教授 栗井 和夫			
審査委員 准教授 上村 健一郎			
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）は、進行性の線維性肝内胆管狭窄を特徴とする原因不明の慢性胆汁うっ滞性肝疾患で、有病率は 10 万人あたり 0.22～16.2 人と比較的稀な疾患である。PSC の自然経過は慢性進行性で、胆道の線維化から肝硬変を経て、最終的には肝移植を必要とする末期肝不全に至るケースが多い。しかし、PSC の自然経過は多様であり、病期や進行を確実に推定できるバイオマーカーは確立されていない。</p> <p>一方、骨格筋量および筋力の低下を表すサルコペニアは、様々な慢性肝疾患において疾患進行の潜在的な予測因子であることが示されている。日本肝臓学会からも 2016 年に「肝疾患におけるサルコペニア判定基準」が提唱され、CT でのサルコペニア基準が示され臨床現場でも使用されているが、骨格筋パラメータと PSC との関連を報告した研究はない。本研究の目的は、PSC 患者において、PSC の病態評価および予後予測のために、骨格筋に関する新たな指標を見出すことである。</p> <p>申請者は、2008 年から 2017 年に広島大学病院で治療を受けた PSC 患者 22 名（男性 12 名、平均年齢 42.8 歳）を本研究に登録した。肝不全で死亡した者や肝移植を受けた者をイベント群とし、それ以外を非イベント群と定義した。年齢と性別をマッチさせた肝障害のない 44 名をコントロール群とし、PSC 群と比較した。CT 画像は第 3 腰椎 (L3) レベル Axial 像で医用画像解析装置を用い、腸腰筋と体幹筋全体の面積、多裂筋と皮下脂肪の CT 値を測定した。各数値から、L3 レベルの骨格筋指数 (skeletal muscle index; SMI)、腸腰筋面積 (cm²) /身長² (m²) (psoas muscle index; PMI)、骨格筋内脂肪含有量を反映した intramuscular adipose tissue content (IMAC) を算出し、これら骨格筋パラメータと、血液生化学検査データ（総ビリルビン、AST、ALT、ALP、血小板数、アルブミン）との関連を検討した。さらに肝線維化指標として用いられる FIB-4 index、肝移植登録患者の重症度の判定に用いられる MELD スコア、生存率の予後予測指標として知られる Mayo リスクスコアという 3 つの指標と骨格筋パラメータの関連を検討した。最後に、イベント群と非イベント群での骨格筋パラメータの差を検討した。PSC 群とコントロール群との比較において、連続変数は平均と標準偏差、カテゴリー変数は数と割合で評価した。統計解析について、二値変数の評価には Chi2 乗検定または Fisher Exact 検定を、連続変数および順位変数については、Student t 検定または Wilcoxon 順位和検定を用いた。</p> <p>解析の結果、PSC 症例ではコントロール群と比較し、ベースライン評価で統計的有意差はないものの、SMI と PMI が低い傾向がみられた。これらのパラメータを男女別に比較したところ、男性 PSC 症例とコントロール群の間では、IMAC には差がなく、SMI (46.6 vs 52.5, P=0.04) と PMI (6.6 vs 7.8, P=0.03) に統計的有意差がみられた。次に、線形混合効果モデルを用いて生化学検査データと SMI/PMI の関連を検討したところ、男性 PSC 症例で、SMI と総ビリルビン、AST、血小板との間に相関を認め、PMI と総ビリルビン、ALT、ALP、血小板数との間に相関を認めた (P<0.05)。男性 PSC 症例では、PMI と MELD スコアに強い相関を認めた (R²=0.42, P=0.02) が、FIB-4 index、Mayo リスクスコアでは認めな</p>			

かった。男性イベント群では非イベント群よりも、統計的有意に PMI の低下がみられた (4.9 vs 7.2、 $P=0.01$) が、SMI では有意差はみられなかった。すべての検討において、女性 PSC 症例では特異的な骨格筋パラメータはみられなかった。

これまで、PSC 症例における骨格筋の重要性を示した既報はなく、申請者の研究は PSC の病態や予後と、骨格筋量との密接な関係を示した初めての報告である。筋量を示す SMI や PMI は、男性 PSC 症例の特異的な骨格筋パラメータになり得ることが示され、本解析の結果から、SMI よりも PMI の方が予後予測指標として優れていることが示された。非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) での報告とは異なり、IMAC と PSC の臨床状態との明確な関連はみられなかった。すなわち、骨格筋の脂肪化が PSC の進行と関連するとは考えにくい結果となった。また、筋量を評価する際には、性差が存在することを念頭に解析する必要がある、今後症例数を増やすことで更に骨格筋評価の有用性が示されることが示唆された。

以上の結果から、本論文は PSC における骨格筋量減少の意義を明らかにした。PSC は確立された予後バイオマーカーがない上に、若年者でも末期肝不全という不良な転帰を迎えることの多い疾患であるが、病初期の段階で予後不良となるリスクの高い患者を同定しうる骨格筋パラメータを特定し、他の慢性肝疾患との違いを明らかにした点は高く評価される。

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