

## 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	筆保 健一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ① 2 項該当		
論文題目			
Advanced liver fibrosis is associated with decreased gait speed in older patients with chronic liver disease (高齢慢性肝疾患患者における肝線維化の進展は歩行速度低下と関連する)			
論文審査担当者			
主査	教授 柘植 雅貴	印	
審査委員	教授 池上 浩司		
審査委員	講師 河原 大輔		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>慢性肝疾患 (chronic liver disease; CLD) は世界で 15 億人が有する。CLD は種々の原因による肝線維化の進展により、肝硬変や肝細胞癌などの重篤な病態に至る。高齢化が進む日本では、治療の進歩に伴い高齢 CLD 患者が増加している。一方で、筋肉量および筋力あるいは身体機能の低下として表現されるサルコペニアは、栄養状態や疾患によっても引き起こされる。CLD 患者においてもサルコペニアは死亡リスクを上昇させる。またサルコペニアの有病率は肝硬変の重症度が上がるほど高くなる。一方で、CLD における肝線維化とサルコペニアの関係性については不明な点が多く、さらには、歩行能力などの身体機能との関連性は明らかでない。そこで当該研究では CLD 患者を対象に、肝線維化がサルコペニアおよび歩行能力と関連があるか検証が行われた。</p> <p>当該研究は横断研究として診療記録からデータ収集が行われた。対象は 2014 年 4 月から 2018 年 6 月までに広島大学病院消化器内科に入院し、リハビリテーション科に紹介され理学療法を受けた 60 歳以上の CLD 患者 117 名であった。除外基準は、ペースメーカー挿入による体成分測定が困難であった患者、および神経筋疾患、疼痛、認知症により身体機能評価が困難であった患者とされた。本研究は広島大学倫理審査委員会から承認され (承認番号 E-583-1)、参加同意についてはオプトアウト方式が採用された。</p> <p>評価項目は、患者背景として年齢、性別、BMI、肝細胞癌の有無、肝線維化マーカーとして FIB-4 index、体組成ならびに身体機能として骨格筋量、握力、膝伸展筋力、歩行速度とされた。サルコペニアの有無は、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2019 と Japanese Society of Hepatology (JSH) 2nd の診断基準に基づき判定された。</p> <p>FIB-4 index は Low (FIB-4 index &lt; 2.0)、intermediate (<math>2.0 \leq \text{FIB-4 index} \leq 2.67</math>)、High (FIB-4 index &gt; 2.67) の 3 群に分類された。また、歩行速度低下は &lt; 1.0 m/s とされた。統計解析にはマンホイットニーの U 検定、フィッシャーの正確検定、ロジスティック回帰分析が用いられ、有意水準は 0.05 とされた。</p> <p>本研究の対象全体におけるサルコペニアの有病率は AWGS 基準 17%、JSH 基準 19% と同程度であった。FIB-4 index で分類した 3 群間では、いずれの診断基準でも有病率に差を認めなかった。一方、歩行速度低下の発生率は、Low FIB-4 index 群の 17% に対し、High FIB-4 index 群で 41% と高値を示した (<math>p=0.029</math>)。</p> <p>ロジスティック回帰分析の結果、年齢、性別、肝細胞癌合併、骨格筋量減少とは独立して、FIB-4 index (odds ratio [OR]: 1.32, 95% Confidence Interval [CI]: 1.13-1.55) および下肢筋力 (OR: 0.92, 95% CI: 0.88-0.97) が有意な因子として抽出された。</p>			

高齢 CLD 患者において、肝線維化の進展はサルコペニアの増加と必ずしも関連しないものの、身体機能の低下、とりわけ歩行速度の低下と関連することが明らかとなった。肝線維化が歩行速度の低下と関連することを示した研究は、本研究が初めてである。

歩行速度の低下は、高齢者だけでなく、肝硬変患者の予後因子である。地域高齢者においては歩行速度が 0.1m/s 改善する度に、死亡リスクが 12%減少する。さらに、歩行速度は入浴や着替えなどの ADL (Activities of daily living) の予測因子でもある。したがって、CLD 患者においても、予後と ADL の観点から、歩行速度に注目することは重要かもしれない。

多変量解析の結果、歩行速度低下は肝線維化および下肢筋力と関連することがわかった。歩行速度は、地域高齢者において下肢筋力の影響を受けることが知られ、CLD の高齢患者においても同様に影響することが考えられた。また、肝線維化の進展、つまり肝疾患の病態進展は血球の減少と蛋白合成の低下を招く。虚弱やサルコペニアの患者では、ヘモグロビンやアルブミンの値が歩行速度と関連していると報告されており、CLD 患者においても歩行速度の低下に影響している可能性がある。

高齢 CLD 患者において、肝線維化の進展は歩行速度低下の発生率を増加させた。歩行速度低下と関連する因子として、骨格筋量とは独立して、下肢筋力の低下や肝線維化の進展が抽出された。

本研究の成果は、肝線維化の進展が ADL 低下を伴い、さらに筋肉量・筋力低下を惹起する可能性を示している。高齢 CLD 患者においては、骨格筋量や筋力低下だけでなく、歩行速度低下に対する予防的介入の重要性を示唆しており、早期からのリハビリテーション介入が ADL の維持・改善に重要な役割を担うことが期待される。

以上より、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。