

【論文内容の要旨】

Effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle volume and strength in patients with decompensated liver cirrhosis undergoing branched chain amino acids supplementation: A prospective, randomized, controlled pilot trial

分岐鎖アミノ酸製剤投与中の非代償性肝硬変患者における骨格筋量および筋力に対する
ビタミンD投与の効果:前向き無作為化比較パイロット試験

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 大久保 知美

Nutrients 第13巻 第6号 (2021) 掲載

【背景・目的】

サルコペニアの合併は肝硬変患者の予後に影響することが知られており、すなわちサルコペニア合併例は非合併例と比較すると有意に予後が不良となる。肝疾患に合併したサルコペニアに対する治療や予防に関しては、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤や運動療法が効果的であると報告されているが、一定の見解がなく十分な治療法が確立されていないのが現状である。一方で Vitamin D は、脂溶性ビタミンに分類される必須栄養素であるが、慢性肝疾患患者では Vitamin D 濃度の低値例が多いことが報告されている。更に、Vitamin D 不足は高齢者においてサルコペニアの合併に関連する独立因子であると報告されている。Vitamin D 投与が筋肉に及ぼす効果に関しては、これまでいくつかの報告から検討されているが、肝硬変における Vitamin D 投与が握力や筋肉量にもたらす影響についての検討はない。そこで本研究は、BCAA 製剤内服中の非代償性肝硬変患者において、Vitamin D 投与が骨格筋量・筋力に与える効果を検証し、有効性と安全性に関して検討を行うことを目的とした。

【方法】

日本医科大学千葉北総病院通院中の肝硬変患者 102 名のうち、BCAA 製剤内服中の非代償性肝硬変患者 57 名を対象とし、選択基準・除外基準より 33 名が対象となった。33 名は、同意取得・登録後にコントロール群の Group A (n = 17) と Vitamin D 投与群の Group B (n = 16) にランダムに割り当てられた。Group B の患者は、Vitamin D サプリメント (NOW FOODS、USA) 2000 IU を 1 日 1 回 12 ヶ月間投与とした。3 ヶ月毎に、血清 25-hydroxyvitamin D [血清 25(OH)D] 濃度を含む血液生化学的検査、生体インピーダンス法による骨格筋量指数 (skeletal muscle mass index; SMI) 測定、握力測定を施行した。サルコペニア合併の有無は日本肝臓学会の基準で診断し、12 ヶ月後の SMI と握力の変化を主要評価項目、サルコペニアの頻度と安全性を副次評価項目とした。

【結果】

血清 25(OH)D 濃度は、Group A では、baseline から比較し 12 カ月後に変化は認めなかったが、Group B では、有意に上昇した [13.2 (6.1–19.2) ng/mL vs. 34.4 (18.5–43.9) ng/mL; $p = 9.82 \times 10^{-4}$]。また、Group A で 12 カ月後に SMI は、有意な変化は認めなかったが Group B では、12 カ月後に有意な増加がみられた ($p = 7.64 \times 10^{-3}$)。更に、Group B の baseline と 12 ヶ月における SMI の変化量は、Group A よりも有意に大きかった ($p = 2.57 \times 10^{-3}$)。握力においても同様の結果であり Group B で、Group A よりも有意に変化量は大きかった ($p = 9.07 \times 10^{-3}$)。SMI の経時的な変化率に関しては、Group A では 6 ヶ月で -1.8%、12 ヶ月で -3.3% であったが、Group B では、SMI の変化率は 6 ヶ月で +5.4%、12 ヶ月で +5.8% であり、SMI の変化

率は、Group A と比較すると Group B で 6 カ月と 12 ヶ月の時点で有意に上昇していた ($p = 2.59 \times 10^{-3}$, 8.57×10^{-4}). 握力の変化率は、Group A では 6 ヶ月と 12 ヶ月で 0%, Group B では 6 ヶ月で 0%, 12 ヶ月で + 8.0% であり、12 ヶ月の時点で Group A と比較すると Group B で有意な上昇が観察された ($p = 1.40 \times 10^{-2}$). Baseline 時の Group A および Group B におけるサルコペニアの有病率はそれぞれ 47.1% と 80 % において Group A では、3 名が 12 ヶ月で新たにサルコペニアと診断され、有病率は 12 ヶ月で 64.7% に増加した。一方で Group B では、12 ヶ月後に新たに診断された患者は認めず、更に SMI の低下によりサルコペニア有病率は 33.3 % に大幅に減少した ($p = 2.53 \times 10^{-2}$). これらの結果は、Vitamin D 投与が骨格筋量及び筋力を増加、維持させることが示され、サルコペニアの改善をもたらす可能性があることが示唆された。また、Vitamin D 投与による有害事象は認められなかった。

【考察】

本研究で、Vitamin D 投与が骨格筋量を増加あるいは維持させる可能性を明らかにした。Vitamin D が骨格筋量に与える影響に関するいくつか報告されている。既報より、Vitamin D 投与を行うことで、骨格筋 II 型線維の萎縮の予防、骨格筋における VDR の増加あるいは回復、ミオスタチン上昇の抑制が働き、骨格筋量の増加あるいは維持がなされたと推察した。Vitamin D 投与における有害反応は認めず、中毒値とされる Vitamin D 濃度が 150ng/ml 以上に至る症例を認めなかった。本研究では、Vitamin D の 1 日あたり 2000 IU 投与が、肝硬変患者でも安全に血清 25(OH)D 濃度を効果的に増加させることを明らかにした。従って、今回の結果より Vitamin D 投与が骨格筋量・筋力を増加、維持される可能性があり、肝疾患におけるサルコペニアの治療または予防に有用である可能性が示唆された。しかしながら、少数例での検討であり骨格筋量・筋力低下を伴う肝硬変患者に対する治療としての最適な用量や期間に関しては、更なる検討が必要である。

【結論】

BCAA 製剤内服中の非代償性肝硬変患者において Vitamin D 投与は、骨格筋量・筋力の増加及び維持、そして骨格筋量・筋力の減少の予防に有効かつ安全な治療選択肢である可能性が考慮された。