

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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
doi: 10.3390/nu13061874.

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いる。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 (branched chain amino acid: 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。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、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、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 製剤投与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。

日本医科大学千葉北総病院通院中の肝硬変患者のうち、BCAA 製剤投与中の非代償性肝硬変患者 33 名を対象とし、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 ヶ月間投与され、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。

血清 25(OH)D 濃度は、Group A では baseline から比較し 12 カ月後の変化は認めなかったが、Group B では有意に上昇がみられた [13.2 (6.1–19.2) ng/mL vs. 34.4 (18.5–43.9) ng/mL; $p = 9.82 \times 10^{-4}$]。各群の SMI、握力の経時的変化に関しては、Group A の SMI は 12 カ月後に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 SMI の増加がみられた ($p = 7.64 \times 10^{-3}$)。握力に関しては両群ともに変化はなかった。各群の SMI、握力の変化量に関しては、Group B の SMI ($p = 2.57 \times 10^{-3}$)、握力 ($p = 9.07 \times 10^{-3}$) の変化量は Group A よりも有意に大きく、SMI の経時的変化率に関しては、Group A では 6 ヶ月後に -1.8%、12 ヶ月後に -3.3% であったが、Group B では 6 ヶ月後に +5.4%、12 ヶ月後に +5.8% であり、Group B の SMI の変化率は Group A に比べ両時点において有意な上昇がみられた ($p = 2.59 \times 10^{-3}$, 8.57×10^{-4})。握力の経時的変化率は Group A では 6 ヶ月後、12 ヶ月後ともに 0% であったが、Group B では 6 ヶ月後は 0% であったが 12 ヶ月後には +8.0% であり、12 ヶ月後の時点において、Group B の握力の変化率は Group A に比べ有意に上昇していた ($p = 1.40 \times 10^{-2}$)。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% であったが、Group A では 3 名が 12 ヶ月後に新たにサルコペニアと診断され、有病率は 64.7% に増加した。一方で Group B では、SMI の低下によりサルコペニア有病率は 33.3 % に有意に減少した ($p = 2.53 \times 10^{-2}$)。

第二次審査においては、肝硬変患者における血清 25(OH)D 低下の機序、Vitamin D 投与のサルコペニア改善、骨格筋量増加の機序、Vitamin D 投与後の血清 25(OH)D 増加時期、Vitamin D 投与量の決定根拠、肝線維化進行例における Vitamin D 投与の効果等についての質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察からの的確な回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の検討から、BCAA 製剤内服中の非代償性肝硬変患者における Vitamin D 投与は、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を示し、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本文は学位論文として価値あるものと認定した。