

<リポジトリ用全文要約>

題名：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

氏名：菊地由花

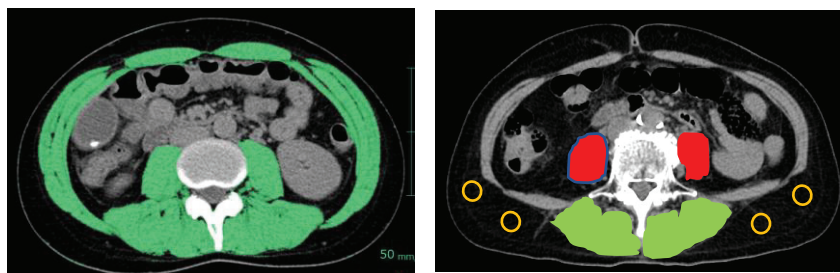
本文：

【はじめに】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 の自然経過は非常に多様であり、病期や進行を確実に推定できる予後バイオマーカーは確立されていない。

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。例えば、肝移植後の予後予測因子としてレシピエントの骨格筋評価が重要であることや、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) において肝線維化の程度とサルコペニアの進行度は相関することなどが知られている。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ており、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。本研究は、PSC 患者において、PSC の生理的状態の評価および予後予測のために、骨格筋に関する指標を見出すことである。

【方法】2008 年から 2017 年に広島大学病院で診療を受けた 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した。年齢、性別を 1:2 でマッチさせた、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 腰椎レベル (L3) Axial 像で Fujifilm 医用画像解析装置 Synapse Vincent を用い、腸腰筋 (赤) と体幹筋全体 (緑) の面積、多裂筋 (黄緑) と皮下脂肪 (黄) の CT 値を測定した (図 1)。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、これら骨格筋パラメータと、生化学検査データすなわち総ビリルビン、AST、ALT、ALP、血小板数、アルブミンとの関連を検討した。

図 1



次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、PSC 患者が自然経過での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。統計解析は、ベースラインの特性においては、PSC 群とコントロール群で、連続変数は平均と標準偏差、カテゴリ変数は数と割合で評価した。両群の二値変数の割合の違いを評価するために、Chi2 乗検定または Fisher Exact 検定を用い、両群の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。

【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 (表 1)。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) (表 2)。第 3 に、男性 PSC 症例では、PMI と MELD スコアに強い相関を認めた (決定係数 R2=0.42、P=0.02) が、FIB-4 index、Mayo リスクスコアでは認めなかった (表 3)。第 4 に、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 (表 4)。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。

表 1

	Men			Women		
	PSC	Control	P value	PSC	Control	P value
N	12	24		10	20	
Age, years (SD)	41.1 (16.9)	41.8 (16.1)	0.90	44.8 (19.1)	43.7 (18.4)	0.88
Weight, kg (SD)	62.1 (9.1)	67.7 (11.3)	0.15	54.7 (12.3)	50.8 (7.5)	0.29
BMI, kg/m ² (SD)	21.5 (3.4)	23.2 (2.8)	0.42	22.2 (4.5)	21.0 (3.3)	0.42
Body composition parameters						
SMI, cm ² /m ²	46.59 (6.99)	52.52 (8.37)	0.04	40.62 (6.97)	40.74 (4.81)	0.96
Low SMI cases, n (%)※	3 (25)	2 (8)	0.40	4 (40)	7 (35)	1.00
PMI, cm ² /m ²	6.62 (1.48)	7.78 (1.39)	0.03	4.50 (1.51)	4.91 (1.0)	0.38
IMAC	-0.49 (0.07)	-0.71 (1.01)	0.45	-0.40 (0.11)	-0.41 (0.12)	0.80
Trunk muscle area, cm ²	134.37 (17.83)	152.54 (26.59)	0.04	100.03 (20.03)	98.82 (13.05)	0.84
Psoas muscle area, cm ²	19.10 (4.15)	22.72 (4.90)	0.03	11.13 (4.04)	11.83 (2.02)	0.53
Multifidus muscle area, cm ²	44.57 (6.34)	50.97 (10.79)	0.07	37.48 (8.04)	36.11 (7.80)	0.66
SFA, cm ²	99.57 (44.95)	108.03 (59.64)	0.67	148.13 (57.0)	111.12 (82.95)	0.24
VFA, cm ²	86.69 (86.21)	101.65 (68.13)	0.57	64.01 (41.04)	46.43 (42.98)	0.31

表 2

	SMI			PMI		
	Δslope	95%CI	P value	Δslope	95%CI	P value
T-Bil	0.27	0.09, 0.46	0.00	0.51	0.36, 0.66	0.00
AST	10.58	0.74, 20.43	0.04	8.18	-1.39, 17.74	0.10
ALT	6.02	-1.57, 13.61	0.12	7.28	1.21, 13.35	0.02
ALP	-75.44	-86.89, -63.99	0.00	27.69	18.26, 37.12	0.00
PLT	-7.56	-9.31, -5.80	0.00	-6.12	-7.68, -4.55	0.00
ALB	0.02	-0.00, 0.04	0.09	0.00	-0.03, 0.02	0.81

表 3

	SMI		PMI	
	R ²	P value	R ²	P value
FIB-4 index	0.01	0.76	0.13	0.25
MELD score	0.21	0.13	0.42	0.02
Mayo risk score	0.02	0.70	0.10	0.31

表 4

		Event		Non-event		P value
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
SMI	All	4	41.77 (7.47)	18	44.34 (7.59)	0.55
	Men	3	43.67 (7.88)	9	47.56 (6.89)	0.43
	Women	1	36.07 (0)	9	41.13 (7.20)	
PMI	All	4	4.50 (1.23)	18	5.91 (1.85)	0.16
	Men	3	4.85 (1.23)	9	7.20 (1.04)	0.01
	Women	1	3.42 (0)	9	4.61 (1.55)	

【考察】PSC 症例における骨格筋の重要性を示した既報はなく、本研究は 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 症例の特異的骨格筋パラメータになり得ることが示され、いくつかの解析の結果 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。NASH 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であった。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。

今回の研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究に登録された PSC 患者の数が少なかったことが挙げられる。PSC は非常に稀な疾患であるが、当院は PSC 診療実績の多い病院の一つであるので、今回パイロットスタディとして、筋肉量に着目した本疾患の解明のために行った。多施設共同大規模コホート研究に向けた取り組みにより、より説得力のある議論とすることが可能になると考える。ただし、その際に考慮すべきなのは、CT 装置そのものや画像解析アプリケーションのちがひ、また画像解析者が複数名となることで生じる誤差などを標準化する必要があることである。もう一つの限界は、本研究のレトロスペクティブなデザインにある。CT 画像の評価は、各患者や対照者の臨床情報を盲検化して行われていない。さらに、PSC の診断から最初の CT 画像診断までの間隔が異なるため、本研究の情報バイアスとなる可能性がある。しかし、PMI と SMI の状態に基づく予後不良のリスクを比較するために、SMI と PMI を同じ時点で評価したので、本研究の結果にバイアスはかからないと思われる。

【結語】以上の結果から、男性 PSC 症例の病態や予後を評価しうる指標として、CT で測定された L3 レベルの PMI が最も適しており、これは PSC 患者の臨床における骨格筋評価の重要性を示唆している。