

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
血清ミオスタチン値と肝硬変患者の生命予後および発癌に関する検討

研究分担者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 当院の肝硬変症例を対象とし、観察開始時の血清ミオスタチン値と病態、臨床検査情報との関連について検討した。さらに、ミオスタチン高値群、低値群における累積生存率や累積発癌率を検討した。肝予備能が低下するにつれ、ミオスタチン値が高値となる傾向があり、ミオスタチン高値群は低値群に比して、有意に累積生存率が低く、累積発癌率が高かった。肝硬変患者において、血清ミオスタチン値は肝予備能および予後を反映するだけでなく、発癌 予測因子としても有用である可能性が示唆された。

共同研究者

釘山 有希、山崎 一美
（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 肝臓内科、臨床研究センター）

A. 研究目的

ミオスタチンは骨格筋形成を抑制する陰性調節因子で、肝硬変患者のサルコペニア発生に寄与する因子の一つとして注目されている。サルコペニア合併肝硬変症例の予後不良は報告されているが、ミオスタチンと予後との関連についての報告は少ない。今回、我々は、肝硬変患者における血清ミオスタチン値と肝予備能、予後、発癌との関係について検討した。

B. 研究方法

2009年～2010年にUSを施行した肝硬変症例213例（男性111例、年齢中央値63.1歳、肝癌既往47例）を対象とし、観察開始時の血清ミオスタチン値と病態、臨床検査情報との関連について検討した。さらにミオスタチン高値群、低値群における累積生存率や累積発癌率を検討した。

（倫理面への配慮）

調査対象者が特定されないように匿名化し、調査で得られたデータは厳正に管理した。

C. 研究結果

全患者におけるミオスタチン中央値は5885pg/ml。肝予備能別では、Child-Pugh score (CPS) A患者（n=172）6258 pg/ml、CPS B患者（n=33）7973 pg/ml、CPS C患者（n=8）10984 pg/mlで CPS BがAに比して有意に高値（ $P=0.02$ ）、CPS CもA、Bに比して高値の傾向を示した。成因別では、HCV（n=90）7049pg/ml、HCV SVR後（n=6）4990pg/ml、HBV（n=81）9765pg/ml、HBV+HCV（n=3）6950pg/ml、アルコール（n=13）7035pg/ml、その他（n=20）7603pg/mlで各群間に有意差は認めなかった。ミオスタチン高値群（7800 pg/ml, n=50）、ミオスタチン低値群（<7800 pg/ml, n=163）の4年生存率はそれぞれ68.4%、89.3%であり、高値群では有意に予後不良であった（ $P<0.001$ ）。また、観察開始時の肝癌既往47例を除外した166例において、ミオスタチン高値群、低値群の累積発癌率はそれぞれ、4年で40.0%、20.4%であり、高値群で有意に高かった（ $P=0.017$ ）。ミオスタチン上昇に寄与する因子として、単変量解析ではビリルビン、AST、ALT、Na、M2BPGiが有意な正の相関を示し、Alb、PT、血小板が有意な負の相関を示した。また、多変量解析では、男性、血小板低値、Na高値、M2BPGi高値が抽出された。

D. 考察

肝硬変患者におけるミオスタチンと肝予備能、予後の関連についてはすでに報告されている。肝硬変患者は血清ミオスタチン値が高値になる傾向があり、血中アンモニア上昇による骨格筋中のミオスタチン発現増強の機序が報告されている。ミオスタチンは骨格筋形成を抑制するため、サルコペニアの一因となる。よって、血清ミオスタチンの上昇は肝予備能低下の結果であり、サルコペニアを介して生存率の低下につながると考えられる。

新たに、我々の研究では、ミオスタチン値は累積発癌率とも相関していることが示された。単・多変量解析において、ミオスタチン値は肝炎・繊維化マーカーとの相関がみられ、肝発癌との関連が示されたと推察される。

E. 結論

肝硬変患者において、血清ミオスタチン値は肝予備能および予後を反映するだけでなく、発癌 予測因子としても有用である可能性が示唆された。肝硬変患者において、ミオスタチン値を低下させうる治療介入は予後改善に寄与すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsuhashi H, Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, Toyoda H, Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, De-Oertel S, McNabb BL, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Mochida S, Mizokami M. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2018 Jul;12(4):356-367.

2. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kanda T, Sakamoto M, Tamori A, Mita E, Chayama K, Zhang G, De-Oertel S, Dvory-Sobol H, Matsuda T, Stamm LM, Brainard DM, Tanaka Y, Kurosaki M. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol*. 2019 Jan;54(1):87-95.

2. 学会発表

1. Yuki Kugiyama, Hiroshi Yatsuhashi, et al, Serum myostatin is associated with the survival rate and the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis, APASL STC on Liver Immunology and Genetics in Tokyo, Japan, April 18-20, 2019 (発表予定)
2. 釘山有希、八橋 弘、ほか、血清ミオスタチン値と肝硬変患者の生命予後および発癌に関する検討、第55回日本肝臓学会総会、2019年5月30-31日 (発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。