

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

C 型代償性肝硬変に対する DAA 治療前後の血清ミオスタチン値の推移に関する検討

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 副院長

研究要旨 C 型代償性肝硬変に対する DAA による治療を行った 120 例を対象として、治療前後の血清ミオスタチン値の推移を検討した。DAA 治療後は、治療前に比較して血清ミオスタチン値は有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA 治療で HCV を排除するにより、肝予備能が改善するとともに、血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することから、サルコペニアからの改善が期待されることにつながることを期待されると考えられた。

共同研究者

末廣 智之、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 transforming growth factor beta family (TGF- β family) に属するサイトカインであり、主に筋肉で産生されている。サルコペニアにおける key factor と考えられており、肝硬変患者においてもミオスタチンを高値例は予後不良であることが示されている。昨年度、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、肝硬変患者で血清ミオスタチン値高値例は、肝予備能が低下し、生命予後も不良で肝癌発生率が高いことを報告した。しかしながら、HCV に対する direct acting antiviral (DAA) 治療前後でのミオスタチンの変化については報告がない。今回我々は、C 型代償性肝硬変における DAA 治療前後のミオスタチンを測定し、サルコペニアの観点から、DAA 治療の意義を考察する。

B . 研究方法

C 型代償性肝硬変に対し DAA による治療を行った 120 例を対象とした。DAA 導入直前および治療終了から 1 年後の血清ミオスタチン濃度を測定し、各臨床検査値との関連を解析した。

C . 研究結果

年齢の中央値は 71.5 歳 (36-92) で内訳は男性 49 例 (41%)・女性 71 例 (59%) であった。

検討 治療前のミオスタチンの中央値は 6447 pg/mL (2292-26946) で、年齢 ($r=-0.226$, $p=0.012$)、アルブミン ($r=-0.487$, $p<0.001$)、総ビリルビン ($r=0.399$, $p<0.001$)、AFP ($r=0.192$, $p=0.036$)、M2BPGi ($r=0.361$, $p<0.001$) と有意な相関を認めた。多変量解析では女性 ($p=0.042$)、アルブミン ($p=0.001$)、総ビリルビン ($p=0.005$)、M2BPGi ($p=0.039$) が有意な因子として抽出された。

検討 治療後の血清ミオスタチンの中央値は 5201 pg/ml (1009-23994) で治療前と比較し有意に低下していた ($p<0.001$)。治療前 M2BPGi の中央値は 7.02 C.O.I. (0.87-20) で、治療後の中央値は 2.2 C.O.I. (0.44-12.11) と有意に低下していた ($p<0.001$)。ミオスタチン治療前後比 (治療後/治療前) は 0.81 (0.18-1.52) であり M2BPGi 治療前後比 0.32 (0.09-1.13) と有意な正の相関を認めた ($r=0.214$, $p=0.018$)。

D . 考察

肝硬変患者におけるミオスタチン値と肝予備能、生命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。昨年度の我々の研究では、ミオスタチン値は累積生存率と関連し、累積肝癌発生率とも相関していることを示した。

C 型代償性肝硬変患者を対象として、DAA 治療前後での血清ミオスタチン値の推移を検討すると、DAA 治療後には、有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA 治療で HCV を排除するにより、肝予備能が改善するとともに血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することで、サルコペニアが改善することが期待される。

E . 結論

C 型代償性肝硬変に対する DAA による治療を行った 120 例を対象として、治療前後の血清ミオスタチン値の推移を検討した。DAA 治療後は、治療前に比較して血清ミオスタチン値は有意に低下することを明らかにした。このことは、DAA 治療で HCV を排除するにより、肝予備能が改善するとともに、血清ミオスタチン値が低下することから、骨格筋形成に対する負の因子が減少することから、サルコペニアからの改善が期待されることにつながることが期待されると考えられた。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 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. Nakano M, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, Yatsuhashi H, et.al: Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct-acting antiviral agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study. Cancer Med 8(5): 2646-2653, 2019

2 . 学会発表

なし。

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。