

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09011

研究課題名(和文)慢性肝疾患におけるロコモティブシンドロームの関連についての解明

研究課題名(英文)Elucidation of the association of locomotive syndrome in chronic liver disease

研究代表者

田浦 直太 (TAURA, Naota)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：40380860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓に対し肝動脈化学塞栓療法(TACE)前後でのケトン体測定の意義、骨格筋との関連性について検討した。骨格筋の量的評価としてPMI(psoas muscle index)、質的評価としてIMAC(intramuscular adipose tissue content)を解析した。多変量解析では総ケトン体比が生存に寄与する因子として抽出された。総ケトン体比に關与する因子をロジスティック回帰を用いて解析したところIMAC、腫瘍径が上昇に寄与する因子であった。治療後総ケトン体の低下には骨格筋の質が關与している可能性が示唆された。骨量について検討を行うも肝臓の進展予後への關与はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：OBJECTIVE:We investigated whether prognosis of patients with HCC after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) was associated with venous blood ketone bodies. METHODS:Sixty-eight patients with HCC who underwent TACE were recruited for this study. RESULTS:The cumulative survival rate of patients with total ketone body ratio ([TKBR]: posttreatment/pretreatment total ketone bodies) <1 was 86.6%. The rate with TKBR was 59.0% at 300 d. Cox regression analysis identified the TKBR that independently and significantly predicted the patients' prognoses. Logistic regression analysis revealed the IMAC that predicted TKBR. TKBR and IMAC were positively correlated. CONCLUSIONS: The venous ketone bodies could be a new predictor of the prognosis of HCC patients after TACE.

研究分野：消化器内科

キーワード：ケトン体

1. 研究開始当初の背景

ロコモティブシンドロームは、骨粗鬆症、骨格筋量が健康寿命や介護予防に重要であると認識されている。また、これらは、メタボリックシンドロームなど内臓疾患と緊密に関連していることが知られている。肝疾患と骨粗鬆症については、C型肝炎ウイルス感染者に対する大規模コホート調査において若年者の大腿骨骨折が多い事が報告されている(Lo Re V, Hepatology, 2012)。また、原発性胆汁性肝硬変では14~52%、原発性硬化性胆管炎が4~10%に骨粗鬆症が合併していると報告され、肝疾患と骨粗鬆との関連が示唆されている。2003年にPedersennらが、骨格筋は内分泌臓器であると提唱し、骨格筋より分泌されるサイトカインやペプチドをマイオカインと名付けた(Pedersenn, Nat Rev Endocrinol, 2012)。マイオカインとして初めて発見されたIL-6以降、マイオスタチン、IGF-1、FGF-2、irisin、マイオネクチンなど種々のマイオカインが報告されている。肝疾患と骨格筋量の関連は、密接であり、肝硬変症例ではブドウ糖よりBCAAの方がエネルギー効率は高く、骨格筋でエネルギーを産生する燃焼基質に用いられ、骨格筋の筋蛋白を分解してアミノ酸から糖新生を行うため、骨格筋量が減少し、サルコペニアの状態となることが知られている。サルコペニア状態の症例では、手術後合併症の増加し、予後不良であることが報告されている。

2. 研究の目的

本課題研究では、慢性肝疾患症例においてフィブロスキャンによる肝硬度、肝内脂肪の測定、骨塩定量、CT、MRI断面積法による骨量・骨格筋量の測定、骨粗鬆症、骨格筋に関連の深い、IL-1、IL-6、TNF- α 、イオスタチン、IGF-1、FGF-2、irisin、マイオネクチンを測定し慢性肝疾患症例におけるロコモティブシンドロームの関連を解明、肝疾患におけるロコモティブシンドロームへの影響と予防法を検討する。

3. 研究の方法

肝癌症例における代謝・栄養状態・筋量の臨床的意義が検討されている。ケトン体は肝で脂肪酸の酸化により生成され筋肉などの肝外組織にて利用されるが、静脈血中ケトン体と慢性肝疾患・肝癌との検討は十分になされていない。本研究では肝癌に対し肝動脈化学塞栓療法(TACE)前後での静脈血中ケトン体測定の意義、骨格筋との関連性について検討した。2014年6月から2015年12月までに当科でTACEを施行し治療後60日以上経過観察が可能であった肝癌症例68例を対象とした。治療前、治療7日後の静脈血中ケトン体値推移を解析した。骨格筋の量的評価として腰椎L3レベルの骨格筋を指標としたPMI(psoas muscle index)、質的評価としてIMAC(intramuscular adipose tissue

content)を解析した。

Table 1. 症例の背景因子と検討項目

| Factor | | |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------|
| Age | year | 73.0(53-86) |
| Gender | male | 43(63.2%) |
| Period | day | 272.5(67-595) |
| BCAA | + | 30(44.1%) |
| BCLC stage | 0/A/B/C/D | 3/24/26/14/1 |
| Albumin | g/dl | 3.30(2.0-4.3) |
| PT | INR | 1.110(0.95-2.06) |
| Total bilirubin | mg/dl | 0.80(0.3-2.2) |
| Child-Pugh | grade A/B/C | 44/23/1 |
| AFP | ng/ml | 23.45(1.6-20182.0) |
| Fib-4 | index | 5.98(1.2-14.0) |
| PMI | cm ² /m ² | 5.7005(2.392-8.729) |
| IMAC | ratio | -0.2745(-0.827-0.239) |
| Tumor size | cm | 2.20(1.0-15.0) |
| Tumor number | Single | 15(22.1%) |
| Etiology | B/C/NBNC/alcohol | 10/34/13/11 |
| DM | + | 21(30.9%) |
| TACE | conventional/DEB | 52/16 |

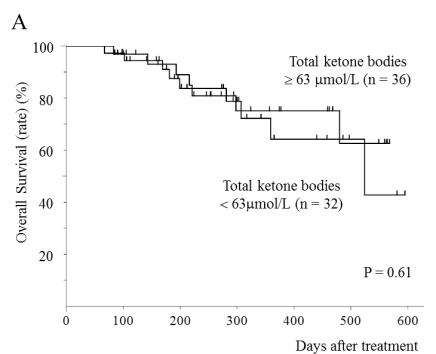
Data are given as the medians with ranges. Data were collected at pre-treatment. Abbreviations: BCAA, branched chain amino acids; BCLC stage, Barcelona clinic liver cancer stage; PT, prothrombin time; AFP, α -fetoprotein; PMI, psoas muscle mass index; IMAC, intramuscular adipose tissue content; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; DM, diabetes mellitus; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; DEB, drug eluting beads.

4. 研究成果

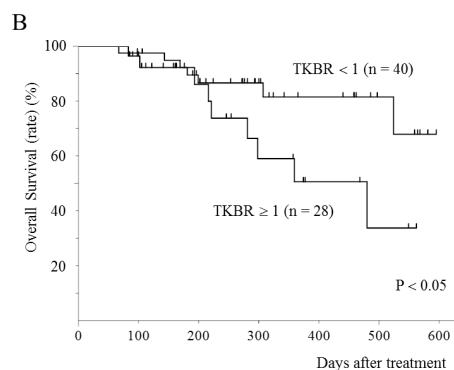
肝癌68例中、男性43例(63.2%)、年齢の中央値73.0歳(53-86)、BCLC stage 0/A/B/C/Dは3/24/26/14/1例であった。観察期間中央値は272.5日、肝癌の成因はHBV/HCV/非B非C/アルコールが10/34/13/11例であった。総ケトン体値は治療前63.0 μ mol/L(13-310)、7日後47.0 μ mol/L(8-896)、PMI中央値は5.700cm²/m²(2.39-8.72)、IMAC中央値は-0.2745(ratio, -0.827-0.239)であった。経過観察中に68例中16例に肝疾患関連死を認め、治療後の累積生存率は76.8%(300日)であった。時間依存性ROC解析によりcut-off値を決定し、総ケトン体低下群(治療後7日目総ケトン体/治療前総ケトン体比<0.94)(n=37)と総ケトン体上昇群(総ケトン体比 \geq 0.94)(n=31)で累積生存率を比較したところ低下群は86.9%(300日)に対し、上昇群では59.0%(300日)と累積生存率は有意に低下していた(P<0.05)。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析では総ケトン体比(\geq 0.94, HR 3.09, 95%CI 1.11-8.57, p=0.03)が生存に寄与する因子として抽出された。また、総ケトン体比に關与する因子について多重ロジスティック回帰を用いて解析したところIMAC(>-0.2745, OR 4.02, 95%CI

1.20-13.49, $p=0.02$), 腫瘍径 ($> 2.2\text{cm}$, OR 3.27, 95%CI 1.03-10.32, $p=0.04$)が上昇に寄与する因子として抽出された。静脈血中総ケトン体は TACE 治療 7 日後の低下が鈍重な症例が見られ、これらの症例では予後が不良であり、ケトン体の低下率を確認することで予後予測が可能であった。また、治療後総ケトン体の低下には骨格筋の質が関与している可能性が示唆された。骨量についても検討を行うも肝癌の進展や予後への関与はみられなかった。

Figure 1 TACE 後の生存予後について Kaplan-Meier 法による解析



| Overall Survival (rate) (%) | 100-day | 200-day | 300-day | 400-day |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Total ketone bodies < 63 $\mu\text{mol/L}$ (n = 32) | 96.9% | 88.9% | 75.1% | 75.1% |
| Total ketone bodies $\geq 63 \mu\text{mol/L}$ (n = 36) | 97.2% | 83.6% | 78.7% | 64.1% |



| Overall Survival (rate) (%) | 100-day | 200-day | 300-day | 400-day |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|
| TKBR < 1 (n = 40) | 97.5% | 86.6% | 86.6% | 81.5% |
| TKBR ≥ 1 (n = 28) | 96.4% | 86.0% | 59.0% | 50.6% |

Table 2. TACE 後の生存に寄与する因子について Cox 比例ハザード試験による解析

| Risk factor | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| | P | Hazard Ratio(95% CI) | P | |
| Age (year) | > 73 | 0.21 | 1.053 | (0.331-3.346) |
| Gender | male | 0.74 | 1.053 | (0.977-1.134) |
| BCAA | + | 0.22 | | |
| BCLC stage | B/C/D | 0.35 | | |
| Albumin (g/dl) | > 3.3 | 0.81 | | |
| PT (INR) | < 1.110 | 0.38 | | |
| Total bilirubin (mg/dl) | > 0.8 | 0.65 | | |
| Child-Pugh grade | B/C | 0.92 | | |
| AFP (ng/ml) | > 23.45 | 0.87 | | |
| Fib-4 (index) | > 6.0 | 0.19 | 0.923 | (0.750-1.135) |
| PMI (cm ² /m ²) | < 5.70 | 0.38 | | |
| IMAC (ratio) | > -0.2745 | 0.48 | | |
| Tumor size (cm) | > 2.20 | 0.11 | 1.080 | (0.905-1.289) |
| Tumor number | Multiple | 0.63 | | |
| DM | + | 0.77 | | |
| TACE | DEB | 0.33 | | |
| Total ketone bodies ($\mu\text{mol/L}$) | ≥ 63.0 | 0.61 | | |
| TKBR | ≥ 1 | < 0.01 | 1.318 | (1.049-1.656) |

Hazard ratios for the development of

hepatocellular carcinoma were calculated by Cox proportional hazards analysis.

Abbreviations: BCAA, branched chain amino acids; BCLC stage, Barcelona clinic liver cancer stage; PT, prothrombin time; AFP, α -fetoprotein; PMI, psoas muscle mass index; IMAC, intramuscular adipose tissue content; DM, diabetes mellitus; TACE, transcatheterarterial chemoembolization; DEB, drug eluting beads; TKBR, total ketone bodies ratio.

Table 3. 総ケトン体比に關与する因子についての多重ロジスティック回帰分析による解析

| Independent variables | Multivariable model | | |
|--|---------------------|-------|----------------|
| | Odds Ratio (95% CI) | P | |
| Age (year) | ≤ 73 | 1.000 | (reference) |
| | > 73 | 1.319 | (0.416-4.182) |
| Gender | male | 1.000 | (reference) |
| | Female | 1.551 | (0.376-6.398) |
| BCLC stage | 0/A | 1.000 | (reference) |
| | B/C/D | 0.641 | (0.162-2.543) |
| PT (INR) | ≤ 1.110 | 1.000 | (reference) |
| | > 1.110 | 0.682 | (0.210-2.221) |
| Total bilirubin (mg/dl) | ≤ 0.8 | 1.000 | (reference) |
| | > 0.8 | 0.325 | (0.096-1.101) |
| PMI (cm ² /m ²) | ≥ 5.70 | 1.000 | (reference) |
| | < 5.70 | 2.426 | (0.651-9.035) |
| IMAC | ≤ -0.2745 | 1.000 | (reference) |
| | > -0.2745 | 3.958 | (1.137-13.779) |
| Tumor size (cm) | ≤ 2.2 | 1.000 | (reference) |
| | > 2.2 | 4.115 | (1.072-15.796) |
| DM | - | 1.000 | (reference) |
| | + | 0.823 | (0.226-3.001) |

Multivariable logistic-regression models were prepared to estimate the predictors for total ketone bodies ratio. Inclusion of variables in the models was based on univariate analysis ($p < 0.20$). Abbreviations: TPMT, transverse psoas muscle thickness; IMAC, intramuscular adipose content; DM, diabetes mellitus.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. 著者: Sasaki Ryu, Taura Naota, Miyazoe Yuri, Yamamichi Shinobu, Nakashiki Suguru, Yamashita Mio, Suehiro Tomoyuki, Honda Takuya, Shibata Hidetaka, Ozawa Eisuke, Miura Satoshi, Akazawa Yuko, Miyaaki Hisamitsu, Matsumoto Takehiro, Nakao Kazuhiko, Ashizawa Kazuto

論文名: Ketone bodies as a predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization

雑誌名: Nutrition (査読あり)

発行年: 2018

ページ: 97~103

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 発表者: 佐々木 龍, 田浦 直太, 中尾 一彦

演題名: 肝癌治療における静脈血中ケト

ン体と骨格筋の関連
学会名：JDDW2017
発表年：2017年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田浦 直太 (TAURA, Naota)
長崎大学・病院(医学系)・助教
研究者番号：40380860

(2) 研究分担者

有馬 和彦 (ARIMA, Kazuhiko)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・
講師
研究者番号：30423635

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし