

トピックス

肝硬変におけるサルコペニアとビタミンD

Sarcopenia and vitamin D in patients with liver cirrhosis

肝硬変におけるサルコペニア

サルコペニアは、骨格筋量および筋力の低下を特徴とする疾患であり、加齢に起因する一次性サルコペニアと、炎症性疾患、悪性腫瘍、腎疾患、呼吸器疾患、心疾患、肝疾患などの基礎疾患を原因とする二次性サルコペニアに分類される¹⁾。肝疾患におけるサルコペニアとの関係が近年報告されており、日本肝臓学会では、肝疾患に特化したサルコペニア判定基準が提唱されている²⁾。肝移植を希望する肝硬変患者におけるサルコペニアの有病率とその予測因子について検討した調査において、サルコペニアは男性に多く、Child-Pugh 分類のスコアの上昇とともにその有病率は増加し、Child-Pugh 分類 C の肝硬変が、サルコペニアの独立した予測因子であることが報告されている³⁾。日本人の慢性肝疾患患者 204 名を対象とした調査において、肝硬変患者では非肝硬変患者に比べ、サルコペニアを

有する者の割合が有意に高いことが報告されている⁴⁾。この要因として、肝硬変では経口摂取量減少、高アンモニア血症、インスリン抵抗性、慢性炎症などの様々な原因により、筋タンパク質の分解が合成を上回る状態であることが挙げられ、その結果としてサルコペニアが生じると考えられている(図1)⁵⁾。肝硬変患者におけるサルコペニアの影響に関するレビューおよびメタアナリシスにおいて、サルコペニアが肝硬変患者の生存率を低下させ、感染症のリスク増加や入院期間の延長にも関与することが示されており⁶⁾、肝硬変患者におけるサルコペニアの予防と治療は重要であると考えられる。

骨格筋におけるビタミンDの作用

ビタミンD受容体(VDR)は全身に存在し骨格筋細胞でも発現がみられ、骨格筋量の維持に重要であることが示唆されている⁷⁾。ビタミンDが骨格筋に作用する

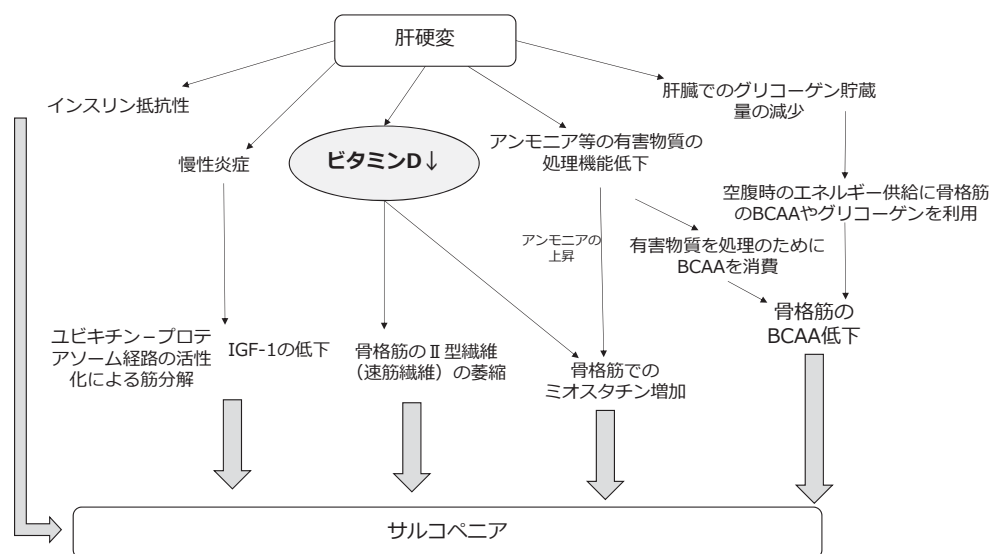


図1 肝硬変でのサルコペニア発症の要因

文献5)を引用改変。

メカニズムについては研究が進められているが、まだ多くのことが明らかにはなっていない。1,25(OH)₂D は、筋肉のカルシウム取り込みの調節、細胞膜を介したリン酸輸送、リン脂質代謝、筋細胞の増殖と分化に影響を与えることが指摘されている⁸⁾。サルコペニアでは、速筋繊維に萎縮がみられることが特徴であるが、ビタミン D の欠乏は骨格筋のⅡ型繊維(速筋繊維)の萎縮を誘発することが考えられる⁹⁾。また、VDR ノックアウトマウスおよびビタミン D 欠乏食を与えたマウスでは、骨格筋の形成を阻害しサルコペニアに関与するとされるミオスタチンの mRNA 発現量が増加したと報告されている¹⁰⁾。疫学研究においても、ビタミン D と筋肉量及び筋力との関係は示唆されている。Aspell らは、ELSA Wave6 に参加した 60 歳以上の地域在住高齢者を対象とした横断調査を行い、ビタミン D 状態と握力で評価した筋力および SPPB (Short Physical Performance Battery) で評価した身体機能との関連を検討した¹¹⁾。その結果、ビタミン D 欠乏が筋力低下(オッズ比: 1.44, 95% 信頼区間: 1.21–1.71) および身体機能低下(オッズ比: 1.65, 95% 信頼区間: 1.31–2.09) の有意な寄与因子であることが示された。また、Longitudinal Aging Study Amsterdam に参加した 65 歳以上の男女を対象とした 3 年間の追跡調査にて、ベースラインの血清 25(OH)D 濃度高値(20 ng/mL 以上)群に比べて、低値(10 ng/mL 未満)群では、握力低下リスクが有意に高く、血清 25(OH)D 濃度が 10 ~ 20 ng/mL 未満群では、四肢骨格筋量の減少リスクが有意に高かった¹²⁾。さらに、プレサルコペニアかつビタミン D 欠乏状態の高齢者 128 名(試験を完了した者は 115 名)を対象に、10,000 IU のビタミン D₃ またはプラセボ錠(ビタミン D 群、プラセボ群各 64 名)を週 3 回投与し、6 か月間の介入を行った結果、ビタミン D 群では、四肢骨格筋量の有意な増加がみられた¹³⁾。ビタミン D 介入の筋肉量並びに筋力への有効性に関するメタアナリシスでは、ビタミン D 介入の有意な効果は、筋力(下肢筋力)に対してのみ認められ、血清 25(OH)D 濃度が 12 ng/mL 未満の 65 歳以上の対象者で効果がみられやすかったとされている¹⁴⁾。このように、ビタミン D 欠乏・不足はサルコペニアの要因となり、介入効果としてはビタミン D 栄養状態が低い者で高いことが考えられる。

肝疾患患者におけるビタミン D 栄養状態

肝臓はビタミン D の代謝・吸収・活性化において重要な役割を担う臓器であり¹⁾、肝疾患患者においては消化管内の胆汁不足による脂溶性ビタミンの吸収不良や、肝臓での 25-水酸化酵素による 25-水酸化ビタミン

D [25(OH)D] への変換が低下する等の理由から、血中 25(OH)D レベルが低下することが考えられている。実際に、肝疾患患者では血中 25(OH)D 濃度が低いことが報告されている¹⁵⁾。

肝疾患患者におけるサルコペニアに対するビタミン D 研究

慢性肝疾患患者を対象とした横断研究では、血清 25(OH)D 濃度レベルがサルコペニアの有意な負の寄与因子であることが示され(オッズ比: 0.863, 95% 信頼区間: 0.794–0.937)、サルコペニアの有病率は 25(OH)D レベルの低下と共に段階的に有意な増加がみられたという報告がある¹⁶⁾。また、肝硬変患者を対象とした無作為化対照試験も行われている¹⁷⁾。対象者は BCAA 製剤が補給されていた 33 人の非代償性肝硬変患者であり、無作為に対照群(17 人)とビタミン D 投与群(16 人)に分けられ、ビタミン D 投与群では 1 日あたり 2,000 IU のビタミン D₃ が経口投与された。筋力の評価には握力、筋肉量は生体インピーダンス法による上肢・下肢の除脂肪量の測定値から SMI (骨格筋量指標) にて評価された。12 か月間の介入後、対照群およびビタミン D 投与群共に血清アルブミン、プロトロンビン時間は有意に変化がみられなかったが、ビタミン D 投与群では血清 25(OH)D 濃度の有意な上昇が認められた。ビタミン D 投与群では、介入後に SMI の有意な上昇がみられ、握力は増加傾向がみられたものの有意ではなかった。ただし、ビタミン D 投与群では、握力および SMI の変化量が対照群に比べて有意に正に大きく、握力では 12 か月後の SMI では 6 か月後および 12 か月後の変化率が有意に高値を示した。さらに、ビタミン D 投与群においては、介入後にサルコペニア有病率の有意な減少が認められたとされており、非代償性肝硬変患者においても、ビタミン D 投与が骨格筋量および筋力を増加させる、あるいは減少を防ぐために有効であることが示唆された。

まとめ

肝硬変患者はサルコペニアのリスクが高く、かつ血中 25(OH)D 濃度が低いことがさらにサルコペニアのリスクを高めることが考えられる。介入研究により、肝硬変患者のサルコペニアを改善するためにビタミン D 投与が効果的であることが示唆されたが、まだ十分なデータが得られているとは言えず、今後さらに大規模な研究が必要であり、ビタミン D の最適な投与量についても検討が必要である。

Key words :Sarcopenia, vitamin D, liver cirrhosis, muscle strength, muscle mass

¹Department of Clinical Nutrition, Graduate School of Comprehensive Rehabilitation, Osaka Prefecture University

²Department of Nutrition, Graduate School of Human Life and Ecology, Osaka Metropolitan University

Akane Yasuoka¹, Akiko Kuwabara^{1,2}

¹ 大阪府立大学大学院総合リハビリテーション学研究所栄養支援系領域

² 大阪公立大学大学院 生活科学研究科 食栄養学分野
安岡 明希¹, 栗原 晶子^{1,2}

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.12.14 受付)

文 献

- 1) 日本消化器学会・日本肝臓学会．肝硬変診療ガイドライン 2020(改訂第3版)
- 2) 日本肝臓学会．肝疾患におけるサルコペニア判定基準(第2版)
- 3) Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, Esfandiari N, Baracos V, Montano-Loza AJ, Myers RP (2012) Severe Muscle Depletion in Patients on the Liver Transplant Wait List: Its Prevalence and Independent Prognostic Value. *Liver transplantation* **18**, 1209–1216
- 4) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Yoshida Y, Arai T, Iwashita AN, Itokawa N, Kondo C, Iwakiri K (2020) Relationship between serum vitamin D level and sarcopenia in chronic liver disease. *Hepatol Res* **50**, 588–597
- 5) Dhaliwal A, Armstrong MJ (2020) Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med* **20**, 489–92
- 6) Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK (2017) Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* **12**, e0186990
- 7) Tanaka M, Kishimoto KN, Okuno H, Saito H, Itoi E (2014) Vitamin D receptor gene silencing effects on differentiation of myogenic cell lines. *Muscle Nerve* **49**, 700–708
- 8) Ceglia L (2008) Vitami D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspevts med* **29**, 407–414
- 9) Ceglia L, Morais MDS, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B (2010) Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Hist* **41**, 137–142
- 10) Girgis CM, Cha KM, Houweling PJ, Rao R, Mokbel N, Clifton-Bligh RJ, Gunton JE (2015) Vitamin D Receptor Ablation and Vitamin D Deficiency Result in Reduced Grip Strength, Altered Muscle Fibers, and Increased Myostatin in Mice. *Calcif Tissue Int* **97**, 602–610
- 11) Aspell N, Laird E, healy M, Lawlor B, O’Sullivan M (2019) Vitamin D deficiency is associated with impaired muscle strength and physical performance in community-dwelling older adults: findings from the English longitudinal study of aging. *Clin Interv Aging* **14**, 1751–1761
- 12) Visser M, Deeg DJH, Lips P (2003) Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 5766–5772
- 13) Hajj CE, Fares S, Chardigny JM, Boirie Y, Walrand S (2019) Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos* **14**, 4
- 14) Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O (2014) The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* **99**: 4 336–4345
- 15) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Araki M, Ikegami T, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Arai T, Matsushita Y, Nakatsuka K, Furihata T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Aizawa Y, Iwakiri K (2015) Influencing factors on serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in Japanese chronic hepatitis C patients. *BMC Infect Dis* **15**, 344
- 16) Saeki C, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A (2020) Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Related to Frailty and Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients* **12**, 3810
- 17) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Ono H, Kawano T, Yoshida Y, Arai T, Hayama K, Itokawa N, Kondo C, Kaneko K, Iwakiri K (2021) 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. *Nutrients* **13**, 1874