

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	中野 応央樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1015 号
学位授与の日付	令和3年9月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Rapid decline in visceral adipose tissue over 1 month is associated with poor prognosis in patients with unresectable pancreatic cancer. (切除不能進行膵癌症例において1か月間での急速な内臓脂肪の減少は予後不良と関連する)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 教授 西條 康夫 副査 准教授 小林 隆

### 博士論文の要旨

#### 【背景】

進行癌患者では悪液質に伴う体重減少が高頻度に発生するが、膵癌における体組成変化と予後との関連は明らかでない。

#### 【目的】

切除不能進行膵癌症例において、診断時と診断1か月後に撮影したCTを用いて測定した骨格筋面積、体脂肪面積と予後との関連につき検討する。

#### 【方法】

新潟大学医歯学総合病院において、姑息的治療またはbest supportive care (BSC)を受けた進行膵癌症例55例を対象とした。体組成の指標として、診断時および診断から1か月後の治療開始前に撮影したCT軸位断像を用い、第3腰椎レベルの骨格筋および体脂肪の面積を測定し、体表面積で標準化した骨格筋指数 (SMI)、内臓脂肪指数 (VATI)、皮下脂肪指数 (SATI)、VATIとSATIの比 (VSR)を算出した。SMIは、男性で42.2cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>未満、女性で42.2cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>未満を低値と定義した。診断時の各体組成指数と、1か月間における各体組成指数の変化率 (%SATI、%VATI、%SATI、%VSR)の予後予測における有用性につき統計学的に解析した。生存分析にはKaplan-Meier法を用い、2群間の全生存率 (OS)はlog-rank検定で比較した。さらにCox比例ハザードモデルを用いた単変量解析、多変量解析で予後因子を抽出した。

#### 【結果】

男女比は42:13で、年齢中央値は67歳だった。35例 (63.6%)が遠隔転移を伴うStageIVbで、45例 (81.8%)が化学療法、化学放射線療法 (CRT)、または放射線治療 (RT)による姑息的治療が行われ、10例 (18.2%)がBSCを受けた。診断時にSMI低値だったのは27例 (49.1%)だった。男性でSMI、VATI、VSRが有意に高く、女性でSATIが有意に高かったものの、1か月間における体組成指数の変化率には男女間で有意差は認めなかった。

診断時の体組成指数と、1 か月間における体組成指数の変化率の相関分析では、診断時の体組成指数と体組成指数変化率に有意な相関は認めなかった。各体組成変化率間での解析では、%SMI と %SATI 間でのみ有意な相関を認めた ( $r=0.271$ ,  $p=0.046$ )。

生存解析では、姑息的治療群はBSC 群より有意に OS が良好だった ( $p=0.003$ )。診断時の各体組成指数の高値群と低値群の比較では、OS に有意差は認めなかった。一方、体組成指数の1 か月間変化率の cut-off 値を定めて同様に解析すると、%SMI < -2.0% ( $p=0.012$ ) , %VATI < -19.0% ( $p=0.010$ ) , %SATI < -6.7% ( $p=0.018$ ) で有意に OS が低かった。

単変量解析では、男性 ( $p=0.018$ )、姑息的治療群 ( $p=0.005$ ) と、%SMI ( $p=0.014$ )、%SATI ( $p=0.020$ )、%VATI ( $p=0.012$ ) がより減少していた群で有意に OS が不良だった。これら 5 因子につき多変量解析を行うと、男性 (HR, 2.79 ; 95% CI, 1.16-6.71,  $p=0.012$ )、%VATI < -19.0% (HR, 2.41 ; CI, 1.13-5.13 ;  $p=0.023$ ) の 2 因子が独立した予後不良因子として抽出された。

#### 【考察】

本研究における単変量・多変量解析では、診断時の体重や筋肉量、体脂肪量、1 か月間の筋肉量減少率、皮下脂肪量減少率は有意な予後因子とならなかったが、男性、1 か月間の内臓脂肪量減少率が大きい群が独立した予後因子として抽出された。これまでの切除不能進行膵癌における体組成の変化と予後を検討した報告では、体組成変化の観察期間が 3 か月以上を要している。しかし予後不良な膵癌においては、より短期間での予後評価が臨床に求められる。申請者らは、わずか 1 か月間での内臓脂肪量変化率が予後予測因子となりうることを明らかにし、本指標を実臨床へ応用することにより、治療の導入、継続、中止などの意思決定の最適化が期待される。

本研究において、内臓脂肪量が筋肉量や皮下脂肪量よりも予後と強く関連していたことは、興味深い結果の一つである。文献的には、化学療法を受けた癌患者で体脂肪量の減少は筋肉量の減少に先行したという報告や、進行癌で内臓脂肪量の減少に比し皮下脂肪量の減少は緩やかだったという報告がある。これら既報の結果は、切除不能進行膵癌症例を対象とした本研究の結果と矛盾しない。癌の病期により体組成変化に変化が生じうることも、本研究の新たな知見である。

#### 【結論】

切除不能進行膵癌患者における筋肉量、内臓脂肪量、皮下脂肪量は 1 か月間で有意に減少する。特に内臓脂肪量の減少は予後不良と密接に関連することから、内臓脂肪量の評価は膵癌患者の予後評価や治療方針の決定の一助になる可能性がある。

#### 審査結果の要旨

進行癌患者では悪液質に伴う体重減少が高頻度に発生するが、膵癌における体組成変化と予後との関連は明らかでない。本研究の目的は、切除不能進行膵癌症例において、診断時と診断 1 か月後に撮影した CT を用いて測定した骨格筋面積、体脂肪面積と予後との関連につき検討する。姑息的治療または best supportive care (BSC) を受けた進行膵癌症例 55 例を対象とした。体組成の指標として、診断時および診断から 1 か月後の治療開始前に撮影した CT 軸位断像を用い、第 3 腰椎レベルの骨格筋および体脂肪の面積を測定し、体表面積で標準化した骨格筋指数 (SMI)、内臓脂肪指数 (VATI)、皮下脂肪指数 (SATI)、VATI と SATI の比 (VSR) を算出した。診断時の各体組成指数と、1 か月間における各体組成指数の変化率の予後予測における有用性につき統計学的に解析した。男性で SMI、VATI、VSR が有意に高く、女性で SATI が有意に高かったものの、1 か月間における体組成指数の変化率には男女間で有意差は認めなかった。各体組成変化率間での解析では、%SMI と %SATI 間でのみ有意な相関を認めた ( $r=0.271$ ,  $p=0.046$ )。生存解析では、姑息的治療群は BSC 群より有意に OS が良好だった ( $p=0.003$ )。体組成指数の 1 か月間変化率の cut-

off 値を定めて同様に解析すると、%SMI<-2.0% (p=0.012), %VATI<-19.0% (p=0.010), %SATI<-6.7% (p=0.018) で有意に OS が低かった。多変量解析では、男性 (HR, 2.79 ; 95% CI, 1.16-6.71, p=0.012)、%VATI <-19.0% (HR, 2.41 ; CI, 1.13-5.13 ; p=0.023) の 2 因子が独立した予後不良因子として抽出された。切除不能進行膵癌患者における筋肉量、内臓脂肪量、皮下脂肪量は 1 か月間で有意に減少する。特に内臓脂肪量の減少は予後不良と密接に関連することから、内臓脂肪量の評価は膵癌患者の予後評価や治療方針の決定の一助になる可能性がある。

本研究成果を Cancer Medicine に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。