

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	小林 隆昌
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 828 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Prognostic Value of Subcutaneous Adipose Tissue Volume in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transcatheter Intra-arterial Therapy (経カテーテル的動脈内治療を受けた肝細胞癌患者における皮下脂肪量の予後予測能)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 教授 寺井 崇二 副査 准教授 横山 純二

博士論文の要旨

背景と目的：経カテーテル的肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)・肝動注化学療法 (transcatheter arterial infusion chemotherapy, TAI) は様々な進行度や肝障害度の肝細胞癌に対して施行される治療法であり、その正確な予後予測は困難であることが少なくない。近年、様々な悪性腫瘍患者の予後と骨格筋や内臓脂肪、皮下脂肪といった体組成との関連性が報告されているが、TACE 又は TAI で治療されている肝細胞癌患者の予後への影響は未だ明らかになっていない。そこで申請者らは、TACE 又は TAI で治療を受けた肝細胞癌患者における各体組成と予後との関連性について解析を行った。

方法：2005 年から 2015 年にかけて当院で TACE 又は TAI で初回治療を受けた肝細胞癌患者 100 例 (男/女：69/31 例，年齢中央値：71 歳) を後ろ向きに解析した。治療前 Child-Pugh 分類 A/B：72/28 例，肝細胞癌の進行度は I+II/III+IV：41/59 例であった。画像解析ソフトを用いて第 3 腰椎レベルの骨格筋，内臓脂肪，皮下脂肪の CT 断面積を測定し，それらを身長²で除した skeletal muscle index (SMI)，visceral adipose tissue index (VATI)，subcutaneous adipose tissue index (SATI)，及び内臓/皮下脂肪面積比である visceral to subcutaneous adipose tissue area ratio (VSR) を算出した。これら各体組成因子を高値群又は低値群に分けて生存分析を行い，さらに Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量・多変量解析により予後因子につき検討した。

結果：SATI 高値群は低値群に比べ有意に予後良好であったが ($P=0.012$)，SMI，VATI，VSR では生存期間に有意差はなかった。年齢，性別，BMI，ALT，総ビリルビン，アルブミン，血小板数，Child-Pugh 分類，alpha-fetoprotein (AFP)，肝細胞癌進行度，最大腫瘍径，腫瘍個数，mRECIST 分類，BCAA 内服歴を加えた単変量・多変量解析では，SATI (HR, 2.065 ; 95% CI, 1.187-3.593 ; $P=0.010$)，アルブミン (HR, 2.007 ; 95% CI, 1.037-3.886 ; $P=0.039$)，AFP (HR, 0.311 ; 95% CI, 0.179-0.540 ; $P<0.001$)，mRECIST 分類 (HR, 0.392 ; 95% CI, 0.221-0.696 ; $P=0.001$) が独立した有意な予後因子として抽出された。

考察：本研究結果から，TACE・TAI で治療されている肝細胞癌患者において皮下脂肪量が多い群は有意に予後良好であることが明らかとなった。癌患者の体内においては脂肪分解の促進と脂肪合成の抑制が起きており，脂肪組織はエネルギー貯蔵器官として癌の増大によるエネルギー消耗から癌患者を防護しているものと考えられる。内臓脂肪は活発な内分泌機能を有する脂肪組織であり，そ

の過度な貯蔵は IL-6 や TNF- α , レプチンといった腫瘍の発生・増大に関与するアディポカインレベルの上昇をきたし、癌患者の予後を悪化させると報告されている。他方、皮下脂肪は脂質・糖代謝を改善する作用を有すると報告されており、本研究対象患者においてもエネルギー貯蔵器官としての役割に加えてそれらの作用が予後改善に寄与した可能性がある。さらに、過去の多発性骨髄腫患者を対象とした後ろ向き研究において、皮下脂肪量が少ない群は多い群に比べてやはり生命予後が不良であったと共に、PET/CTにて腫瘍の fluorodeoxyglucose 取り込みが有意に亢進していたと報告されている。代謝の活発な腫瘍によって異化亢進が引き起こされ、皮下脂肪量の減少に関与していたという点で、本研究対象患者においても同様の機序が働いていた可能性が考えられる。

結論：SATI は TACE・TAI で治療されている肝細胞癌患者の独立した予後因子である。今後皮下脂肪が癌患者の生命予後に関与するメカニズムを明らかにすることで、皮下脂肪量を制御する新規治療法の開発や生命予後の改善へとつながる可能性がある。

審査結果の要旨

本研究は、TACE 又は TAI で治療を受けた肝細胞癌患者における各体組成（骨格筋や内臓脂肪、皮下脂肪）と予後との関連性について解析を行った。

肝細胞癌患者 100 例を後ろ向きに解析した。画像解析ソフトを用いて第 3 腰椎レベルの骨格筋、内臓脂肪、皮下脂肪の CT 断面積を測定し、それらを身長²で除した skeletal muscle index (SMI)、visceral adipose tissue index (VATI)、subcutaneous adipose tissue index (SATI)、及び内臓/皮下脂肪面積比である visceral to subcutaneous adipose tissue area ratio (VSR) を算出した。これら各体組成因子を高値群又は低値群に分けて生存分析を行い、さらに Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量・多変量解析により予後因子につき検討した。

SATI 高値群は低値群に比べ有意に予後良好であったが ($P=0.012$)、SMI、VATI、VSR では生存期間に有意差はなかった。単変量・多変量解析では、SATI (HR、2.065 ; 95% CI、1.187-3.593 ; $P=0.010$)、アルブミン (HR、2.007 ; 95% CI、1.037-3.886 ; $P=0.039$)、AFP (HR、0.311 ; 95% CI、0.179-0.540 ; $P<0.001$)、mRECIST 分類 (HR、0.392 ; 95% CI、0.221-0.696 ; $P=0.001$) が独立した有意な予後因子として抽出された。

SATI は、TACE・TAI で治療されている肝細胞癌患者の独立した予後因子であることを実証した点において、学位論文としての学術的価値は極めて高いと判定した。