

# 論文内容要旨

The usefulness of body composition measurement in lenvatinib treatment for unresectable advanced hepatocellular carcinoma

(切除不能進行肝細胞癌に対するレンバチニブ治療における体組成測定の有用性)

1) Extracellular water to total body water ratio obtained by bioelectrical impedance analysis determines the dose intensity of lenvatinib for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

(切除不能進行肝細胞癌患者に対するレンバチニブの内服率は生体電気インピーダンス分析で得られた細胞外水/全身水比で決定する)

Journal of Gastroenterology and Hepatology, 36(6):1685-1693, 2021.

2) The importance of body composition assessment for patients with advanced hepatocellular carcinoma by bioelectrical impedance analysis in lenvatinib treatment

(切除不能進行肝細胞癌患者に対するレンバチニブ治療における生体電気インピーダンス分析による体組成評価の重要性)

PLOS ONE, 17(1): e0262675, 2022.

主指導教員：岡 志郎 教授

(医系科学研究科 消化器内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：宮内 睦美 教授

(医系科学研究科 口腔顎顔面病理病態学)

山岡 賢治

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

脈管侵襲、肝外転移合併、経動脈的化学塞栓術（TACE）不応を含む切除不能進行肝細胞癌に対する全身化学療法薬として分子標的薬であるレンバチニブが 2018 年に保険収載され、一次治療でも使用されている。一方でサルコペニア合併の肝細胞癌患者の予後は不良である。肝疾患のサルコペニアの判断基準は日本肝臓学会では握力と骨格筋量が用いられる。骨格筋量測定には CT 法と生体電気インピーダンス分析（BIA）法があるが、既報は CT 法でのサルコペニア診断を行っていた。今回の study1 では、レンバチニブ治療導入時の BIA 法での体組成評価および血液検査と内服率の関連について検討した。また study2 ではレンバチニブ治療導入時の各検査と予後の関連、レンバチニブ治療前後での体組成の変化率と予後の関連性について検討した。

## 【目的】

切除不能進行肝細胞癌症例のレンバチニブ投与開始時の血液生化学検査、BIA 法による体組成測定、握力測定などの因子と内服率との関係を検討した（study1）。また、切除不能進行肝細胞癌症例におけるレンバチニブ投与前の BIA 法による体組成と予後の関係、およびレンバチニブ投与中の体組成の変化率と予後の関連を検討した（study2）。

## 【対象と方法】

### Study1:

当院でレンバチニブ治療された切除不能進行肝細胞癌患者の中で、治療前 1 か月以内に BIA 法で体組成測定を行い、Performance status が 1 以下、Child-Pugh 分類 A の症例を対象とし、観察期間が 1 か月以内の症例、治療前の適切な画像がない症例、治療前の体組成測定を行っていない症例を除外した 32 例を対象とした。

### Study2:

当院でレンバチニブ治療された切除不能進行肝細胞癌患者の中で、治療前および治療終了 1 か月以内に BIA 法で体組成測定を行い、Performance status が 1 以下、Child-Pugh 分類 A の症例を対象とした。Child-Pugh 分類 B または腹水合併症例、観察期間が 1 か月以内の症例、治療前の適切な画像がない症例、治療前の体組成測定を行っていない症例は除外した 81 例を対象とした。

## 【結果】

### Study1:

レンバチニブの内服率 50%を cutoff 値とした。レンバチニブの内服率 50%以上に寄与する因子は単変量解析では、浮腫値（ $\leq 0.400$ ）が独立する因子として抽出された（OR, 6.94; 95% CI, 1.00-48.00;  $P=0.049$ ）。レンバチニブの初回休薬・減量までの期間については浮腫値（ $\leq 0.400$ ）が独立する因子として抽出された（HR, 4.86; 95% CI, 1.52-15.5;  $P=0.007$ ）。

### Study2:

レンバチニブ治療前の体組成評価について、全生存期間（OS）では浮腫値（ $\leq 0.400$ ）が独立する因子として抽出された（HR 4.72, 95%CI 2.03-11.00,  $P<0.001$ ）。無増悪生存期間（PFS）で

は浮腫値 ( $\leq 0.400$ ) と上肢骨格筋量 (中央値) で独立する因子として浮腫値および上肢骨格筋量が抽出された (浮腫値:HR 2.66, 95%CI 1.33-5.34,  $P=0.006$ 、上肢骨格筋:HR 0.47, 95%CI 0.27-0.81,  $P=0.007$ )。増悪後生存期間 (PPS) では浮腫値 ( $\leq 0.400$ ) が独立する因子として抽出された (HR 3.08, 95%CI 1.32-7.18,  $P=0.009$ )。

また、レンバチニブ治療後の体組成の変化では、浮腫値の変化率との相関については四肢骨格筋指数 ( $r=0.492$ ,  $P<0.001$ ) と下肢骨格筋指数 ( $r=0.571$ ,  $P<0.001$ ) に正の相関関係があったが、上肢骨格筋指数 ( $r=-0.155$ ,  $P=0.167$ ) とは関連がなかった。予後評価については変化率の中央値を cutoff 値として検討したが、有意差は認めなかった。レンバチニブ治療前の浮腫値が 0.400 以下症例での検討では、上肢骨格筋指数の変化率が OS ( $P=0.011$ ) と PFS ( $P=0.043$ ) と関連があった。

#### 【考察】

肝疾患患者におけるサルコペニアのメカニズムとしては、エネルギー源としてのタンパクの利用の増加、低栄養、Fisher 比の低下、ループ利尿薬の使用、テストステロンや成長ホルモンの低下、ミオスタチンや炎症性サイトカイン (IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6) の増加などが考えられる。また、レンバチニブは副作用による食欲不振や手足症候群などの有害事象による活動性の低下、VEGFR を介したシグナル伝達とカルニチントランスポーターを阻害し、筋タンパク質合成に関連する PI3k/Akt/mTOR 経路の下流のシグナル伝達を抑制して、その後の骨格筋量減少につながる可能性がある。分子標的薬治療中の肝細胞癌患者に関しては、これらの機序が複合的に関与しているが、サルコペニア患者における死亡率増加の病因は依然として不明である。レンバチニブ治療における全体の骨格筋や下肢骨格筋は治療の前後で見かけ上の増加があり、浮腫値との相関もあった。一方で上肢骨格筋のみ浮腫値とは相関関係がなく、上肢骨格筋量低下群は予後不良と既報の CT 法による骨格筋測定と同様の結果が得られており、BIA 法での骨格筋量の評価は上肢骨格筋量で行うべきと考えられた。BIA 法は骨格筋量だけでなく浮腫値が測定でき、放射線被曝がなく簡便に繰り返し検査でき、レンバチニブ治療中の体組成評価では有用と考えた。

#### 【結論】

今回の検討でレンバチニブ治療前および治療中の体組成評価は有用で、特に浮腫値は予後評価に寄与することが判明した。骨格筋については上肢骨格筋量の測定が予後評価に有用であった。