

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	山岡 賢治
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 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)			
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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	伊藤 公訓	印
審査委員	教授	大段 秀樹	
審査委員	准教授	岡本 渉	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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。</p> <p>【study1】 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。</p> <p>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。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 (≤ 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</p>			

までの期間については浮腫値 (≤ 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】 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。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。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 (≤ 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) では浮腫値および上肢骨格筋量が独立した因子として抽出された (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 (≤ 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。

以上の結果から、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ることが示された。

審査委員会委員全員は、本論文が山岡 賢治に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。