



Title 論文題目	Combination of Psoas Muscle Mass Index and Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor for Patients Undergoing Non-Surgical Hepatocellular Carcinoma Therapy (腸腰筋指数と末梢血好中球/リンパ球比による肝細胞癌患者に対する非外科的治療後の予後予測)
Author(s) 著者	須釜, 佑介
Degree number 学位記番号	甲第3154号
Degree name 学位の種別	博士(医学)
Issue Date 学位取得年月日	2022-03-31
Original Article 原著論文	JGH Open. published 19 November 2021
Doc URL	
DOI	10.1002/jgh3.12676
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報告番号	甲第 1520 号	氏名	須釜 佑介
論文題名			
Combination of Psoas Muscle Mass Index and Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor for Patients Undergoing Non-Surgical Hepatocellular Carcinoma Therapy			
腸腰筋指数と末梢血好中球/リンパ球比による肝細胞癌患者に対する非外科的治療後の予後予測			
研究目的			
<p>肝細胞癌 (HCC) は、慢性肝疾患を背景としての発生が多い癌であり、世界では死因として癌の中で 3 番目に多い。根治を目的とした治療は切除が第一選択となるが、ラジオ波焼灼療法 (RFA)、肝動脈注化学療法 (HAIC)、経カテーテル動脈化学塞栓療法 (TACE)、分子標的薬など、腫瘍、肝予備能、および患者のパフォーマンスステータス (PS) に応じ切除以外の治療が選択されることも多い。肝内多発 HCC はバルセロナ臨床肝癌病期 (BCLC) -B に相当し、この集団は様々な腫瘍量を伴う不均一な患者で構成されている。TACE は BCLC-B 期 HCC の標準治療で、一部の患者には効果がなく、肝機能低下の結果、予後不良となる場合があるが、適切な症例では十分な局所腫瘍制御が可能である。HAIC は、抗腫瘍効果が TACE に劣るものの、肝予備能を保持しながら反復が可能である。分子標的薬治療に用いられるソラフェニブ (SOR) とレンバチニブ (LEN) はいずれも、全生存期間 (OS) を延長することが証明されている薬物である。これらは TACE に加えて、BCLC-B 期の HCC に対する治療選択肢となりえる。多くの治療法があり、治療法選択に有用な予後予測因子を特定することが課題である。</p> <p>近年、サルコペニアの臨床的重要性は、HCC 患者で報告されており、骨格筋指数 (SMI) が筋肉量を測定するために使われている。その方法が煩雑であるため、本研究では簡便に測定できる腸腰筋指数 (PMI) を使用した。PMI は SMI との相関が示されているが、PMI と HCC 治療効果との関係に関するエビデンスは不十分である。末梢血好中球/リンパ球比 (NLR) は、いくつかの癌の治療における予後予測マーカーとなることが報告されている。</p> <p>本研究では HCC に対して HAIC、TACE、SOR、LEN などの非外科的治療を受けた患者の因子として日常の臨床診療で簡単に取得できる PMI および NLR それぞれの治療効果予測における有用性と、それらの組み合わせについても検討した。</p>			
研究方法			

対象患者

本研究は単施設後ろ向き研究観察であり、IRB 承認済み(承認番号 322-147)である。2015年4月1日から2019年7月31日まで当科で非外科的治療を受けた87人(男性61人と女性26人)のHCC患者を対象とした。

PMI と NLR の測定

左右の腸腰筋面積(cm^2)の合計は、manual trace 法を使用して、第3腰椎の中間レベルのCT画像で測定した。PMIは腸腰筋断面積を身長 2 で除して算出した。NLRの算出には、治療直前の血液検査のデータを使用した。

カットオフ値の設定

Receiver operating characteristic (ROC) 曲線は、生存期間 (OS)中央値を使用して、バイナリ形式のPMIおよびNLRに関してHAICまたはTACE (HAIC / TACE) 症例およびSORまたはLEN (SOR / LEN) 症例において作成した。PMIでは、男性と女性のカットオフ値は個別に、Youden Index を使用して規定した。

BCLC-B HCC の治療選択の検討

ROC 曲線を使用して OS に基づいて別の PMI カットオフ値を設定し、低 PMI グループと高 PMI グループに分け、HAIC / TACE 症例と SOR / LEN 症例の OS を比較検討した。

統計

HAIC、TACE、SOR、またはLEN治療後のOSは、 Kaplan-Meier法を使用して算出し、ログランク検定によって比較した。単変量分析は、カテゴリ値についてはカイ2乗検定またはフィッシャーの直接確率検定によって、連続変数についてはスチューデント t 検定によって行った。PMI と NLR が HCC 患者の有用な予後予測因子であるかを調査するために、多変量解析によって OS を解析した。多変量解析には、単変量解析で $p < 0.1$ となったパラメーターをエントリーした。多変量解析では p 値が $0.05 <$ のパラメーターを独立した予後因子と見なした。多変量解析は、OS の Cox 比例ハザード回帰モデルを使用して行った。統計的有意性を規定する p 値は、主要評価項目では < 0.025 、その他の評価項目では < 0.05 に設定した。

研究成績

患者の臨床的特徴

患者の年齢の中央値は74歳(65-79歳)だった。BCLC病期の分布はA 29例、B 39例、C 18例、D 1例であった。治療はTACE 14例、HAIC 38例、SOR 17例、LEN 18例であった。男性の平均 PMI は $5.34 \pm 1.30 \text{cm}^2 / \text{m}^2$ 、女性の平均は $3.98 \pm 0.78 \text{cm}^2 / \text{m}^2$ であった ($P < 0.0001$)。NLR の平均は 2.85 ± 1.49 であった。HAIC / TACE 症例と SOR / LEN 症例の OS 中央値は、それぞれ1461日と469日であった。

PMI および NLR カットオフ値の設定と OS との相関の評価

PMI のカットオフ値は HAIC / TACE 症例で男性 $4.98\text{cm}^2 / \text{m}^2$ 及び女性 $3.36\text{cm}^2 / \text{m}^2$ 、SOR/LEN 症例で男性 $5.66\text{cm}^2 / \text{m}^2$ 及び女性 $4.61\text{cm}^2 / \text{m}^2$ であった。HAIC / TACE 症例の NLR カットオフ値は 2.750、SOR / LEN の NLR カットオフ値は 2.473 であった。OS を各カットオフ値でグループ化し検討したところ、TACE 症例では、OS が低 NLR と高 NLR で異なる傾向があった。HAIC / TACE 症例では OS が低 NLR と高 NLR で異なる傾向があり、BCLC-A と BCLC-B 症例それぞれにおいて有意差が確認された。HAIC / TACE、TACE、SOR / LEN 症例で、低 PMI と高 PMI の間で OS に有意差があった。

BCLC-B HCC の治療選択の検討

全体の OS から算出したカットオフ値は、男性 $5.40\text{cm}^2 / \text{m}^2$ 及び女性 $3.81\text{cm}^2 / \text{m}^2$ であった。BCLC-B 例の解析では、PMI が低いと、HAIC / TACE 症例よりも SOR / LEN 症例で治療結果が悪化する傾向が示された。SOR / LEN 症例の治療効果は TACE 症例のそれよりも有意に低かった。ただし、PMI が高い場合、治療結果は同等だった。

新規予後予測式とその有用性

単変量および多変量解析は、PMI および NLR を連続変数として行った。女性では症例数が少なかったため、有意な予後予測因子は検出されなかったが、男性では単変量解析により、年齢 (> 70 歳 vs ≤ 70 歳)、BCLC 病期 (C、D vs A、B)、up-to-seven 基準 (out vs in)、NLR、および PMI ($P < 0.1$) が有意変数であった。多変量解析では、PMI と NLR は、up-to-seven 基準とともに独立した予後予測因子であった ($P < 0.05$)。次に、予後予測式を作成するために、これら 3 つのパラメーターを使用して多変量解析を実行した。この結果から、予後予測式 ($= 0.555 \times [\text{up-to-seven 基準 out} : 1, \text{in} : 0] + 0.161 \times \text{NLR} - 0.191 \times \text{PMI}$) を作成した。この予後予測式によって計算された値を使用して、四分位数のグループ化によって予後が明確に分類された。HAIC / TACE と SOR / LEN 症例の予後予測式によって算出した中央値により低グループと高グループを設定した結果、ログランク検定では、HAIC / TACE および SOR / LEN 症例の両方で予後予測式の数値が高グループよりも低グループの方が有意に予後良好であった。

考察

一般にサルコペニアの評価には SMI が使用され、HCC 治療後の予後が SMI と相関することが切除、TACE、HAIC、SOR 及び LEN 症例で報告されている。本研究で使用した PMI は、SMI よりも測定が容易で迅速に算出できるため、実用的な評価方法である。HCC の予後と PMI との相関関係に関するエビデンスはほとんどなく、ごく少数が単一治療で評価されたものであり、本研究のように様々な治療に関して比較した報告はない。低骨格筋量が HCC 治療の結果と相関する理由は、HCC の患者はもともと慢性肝疾患を併存しており、他疾患と比べてサルコペニアの頻度が高く、サルコペニア自体が PS と quality of life を悪化させることと、予後にかかわる食欲減退が骨格筋量を低

下させる可能性があるためと推測されている。低骨格筋量は、分子標的薬で治療された患者の重度の有害事象の発生と関連していることも報告されており、これらの患者では骨格筋量が体重よりも重要であることが示唆されている。BCLC-B 期の HCC に関しては、一部の患者では全身薬物療法が TACE よりも効果的であることが示唆されており、治療の選択が複雑になっている。BCLC-B 期症例の初期治療を TACE とするか全身薬物療法とするかは議論のあるところである。本研究において PMI が低い場合に分子標的薬療法症例の予後が著しく不良であったことは注目に値する。PMI が低い場合は、分子標的薬の治療効果が低下する可能性があることを考慮して治療法を選択する必要性が示唆された。

NLR はさまざまな種類のがんの予後と相関していることが指摘されている。特に、分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) で治療された症例では、NLR と予後の相関関係が指摘されている。NLR は、全身性の炎症性変化を評価するための容易に利用可能なマーカーであり、好中球に関連する炎症とリンパ球依存性の抗腫瘍免疫機能との間の潜在的なバランスを反映している。また、その予後予測における意義は HCC についてもメタアナリシスで示されている。

本研究は HCC の複数の非外科的治療において PMI と NLR の両方を同時に評価した最初の研究である。HAIC/TACE と SOR/LEN 症例の両方において低 PMI と高 PMI の間で有意な OS の差が示されたが、NLR では TACE、または BCLC-A, B の HAIC/TACE 症例でのみ低 NLR と高 NLR の間で OS の違いが示された。これらの結果に基づいて、特に分子標的薬の場合、PMI は NLR よりも予後予測に有用である可能性があると考えられた。また、女性では症例数が少なかつたため傾向が不明だったが、男性では多変量解析において PMI と NLR が独立した予後規定因子であった。予後予測因子の最終モデルは、PMI、NLR、および up-to-seven 基準の 3 種類の変数を使用して取得した。これらの結果に基づいて、予後予測モデルを定式化して評価した。腫瘍の状態を反映する NLR と患者の状態を反映する PMI は、予後予測の精度を補完的に改善するものと考えられた。本研究で示した予後予測式は、HCC の非外科的治療を検討する際に至適治療選択の一助となる可能性がある。しかしながら、本研究は後ろ向き観察研究であり、症例数が少なく、PMI および NLR を使用した予後予測式の一般化にはさらなる検討が必要である。

結論

PMI は、全ての非外科的 HCC 治療症例における独立した予後予測因子だった。NLR は SOR/LEN の予後予測因子ではなかったが、TACE の予後予測因子だった。BCLC-B では、PMI が低値の場合、SOR または LEN での治療は予後不良と関連していたため、PMI は治療法の選択に役立つ可能性がある。また、本研究で算出した PMI と NLR を組み合わせた式は、HCC の予後予測に有用であると思われる。

論文審査の要旨及び担当者

(2022年3月31日授与)

報告番号	甲第 1520 号	氏 名	須釜 佑介
論文審査 担 当 者	主査 腫瘍内科学講座 教授 加藤 淳二	副査 組織再生学部門 教授 三高 俊広	
	副査 病理学第二講座 教授 小山内 誠	委員 整形外科学講座 教授 山下 敏彦	

論文題名	Combination of Psoas Muscle Mass Index and Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor for Patients Undergoing Non-Surgical Hepatocellular Carcinoma Therapy (腸腰筋指数と末梢血好中球/リンパ球比による肝細胞癌患者に対する非外科的治療後の予後予測)
結果の要旨	<p>本研究では HCC に対して HAIC、TACE、SOR、LEN などの非外科的治療を受けた患者の因子として PMI および NLR それぞれの治療効果予測における有用性と、それらの組み合わせに関して検討した。PMI は、全ての非外科的 HCC 治療症例における独立した予後予測因子だった。NLR は SOR / LEN の予後予測因子ではなかったが、TACE の予後予測因子だった。BCLC-B では、PMI が低値の場合、SOR または LEN での治療は予後不良と関連していたため、PMI は治療法の選択に役立つ可能性がある。また、本研究で算出した PMI と NLR を組み合わせた式は、HCC の予後予測に有用であると思われる。本研究は、学位論文として十分に値するものであると考えられた。</p>