

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

肝細胞癌患者において、骨格筋量、腹部脂肪量、内臓肥満が予後に与える影響についての検討  
-BMI パラドックスの探求-

藤原 直人

【背景と目的】肥満は肝細胞癌（HCC）の発癌リスク因子として広く認知されているが、発癌すると肥満だけでなく低体重も予後不良因子となることを我々は報告した。低体重では発病のリスクが低いにも関わらず、発病後には低体重が予後不良因子となる、paradoxical な現象は「BMI パラドックス」と呼ばれ、心疾患、糖尿病、腎細胞癌で見られる。BMI パラドックスが見られる理由として体組成の差異が関連している可能性について新説が唱えられているがそれを検討した報告はない。そこで当院消化器内科に入院した HCC 患者における BMI、体組成の関連を明らかにし、体組成が予後に与える影響について検討した。

【方法】 前向きに収集されたデータベースを用いて 2004 年 1 月から 2009 年 12 月までに当院消化器内科で診断された HCC 患者を対象とした。体組成の評価には診断時に用いた CT 画像を使用し横断面の各組成を測定した。骨格筋量・腹部脂肪量は既報に従って第 3 腰椎の高さでの骨格筋面積・皮下脂肪面積・内臓脂肪面積を測定し、それを身長<sup>2</sup>で除することで標準化した skeletal muscle index (SMI)、subcutaneous adipose tissue index (SATI)、visceral adipose tissue index (VATI)を用いて評価を行った。腹部脂肪の分布の指標として内臓脂肪面積を皮下脂肪面積で除した visceral-to-subcutaneous fat area ratio (VSR)を検討した。また、筋萎縮を特徴付ける骨格筋内の脂肪蓄積を代表する変数として、上述の骨格筋部の平均 CT 値(muscle

attenuation、MA)と予後の関連も検討した。

生存期間を Primary endpoint とし、累積死亡率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、log-rank 法を用いて比較した。リスク因子についてはまずコックス比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い、*P*値が 0.05 未満になった因子で多変量解析を行った。本研究では、体組成因子が予後に与える影響を検討するため、それぞれの変数のカットオフ値を maximally selected rank statistics を用いて設定した。

【結果】2004年1月から2009年12月までに当科に初回入院した1,490人のHCC患者のうち、解析可能な1,257人を対象とした。対象の平均年齢±標準偏差は68.8±9.2歳であり、C型慢性肝炎・肝硬変を背景とする患者が71.2%であった。まず本コホートでも通常体重と比較して肥満だけでなく、低体重も予後不良因子であり(5年死亡率、低体重:通常体重:肥満=57.3%, 42.8%, 48.6%、*P* = 0.012)、BMIが予後に与える影響はU-shapeであることを確認した。性差を考慮して設定された各変数の予後に関連するカットオフ値 SMI(男性 36.2cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性 29.6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)、MA(男性 44.4 HU、女性 39.3HU)、VATI(男性 49.4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性 54.7cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)、VSR(男性 1.33、女性 0.93)に基づき死亡率を比較すると5年死亡率は高 SMI 群 : 低 SMI 群 = 44.1% : 67.4% (*P* < 0.001)、高 MA 群 : 低 MA 群 = 37.1% : 48.3% (*P* < 0.001)、高 VATI 群 : 低 VATI 群 = 51.6% : 44.8% (*P* = 0.006)、高 VSR 群 : 低 VSR 群 = 54.5% : 44.7% (*P* < 0.001) であった。SATI はいかなるカットオフ値も予後因子とならなかった。この死亡率の差は肝関連死に関しても見られた。VATI と VSR は強い相関が見られ(*r* = 0.711、*P* < 2 × 10<sup>-16</sup>)、多変量解析で VSR は VATI

より強い予後因子であったので、本研究では内臓肥満因子として VSR を採用した。予後不良因子である低 SMI、低 MA、高 VSR をそれぞれサルコペニア型 (Sarcopenia)、脂肪筋型 (Fatty muscle)、および内臓肥満型 (Visceral adiposity) と定義し、以後他の予後因子と比較検討した。

患者背景としてサルコペニア型、脂肪筋型、内臓肥満型は、それぞれ非サルコペニア型、非脂肪筋型、非内臓肥満型と比べて高齢であった。また、糖尿病歴は内臓肥満型が非内臓肥満型と比べて有意に多かった。特筆すべきこととして予後不良な体組成の有無と Child-Pugh 分類、癌進行度がともに関連していなかったことである。

年齢や癌ステージのような既知の予後不良因子を含む多変量解析でサルコペニア型 (HR: 1.55; 95% CI: 1.20-2.00;  $P < 0.001$ )、脂肪筋型 (HR: 1.31; 95% CI: 1.03-1.68;  $P = 0.029$ )、内臓肥満型 (HR: 1.47; 95% CI: 1.19-1.38;  $P < 0.001$ ) は独立した予後不良因子であった。サルコペニア型は低体重群に多く、BMI が増加するごとにその割合は減少するのに対し、脂肪筋型・内臓肥満型は逆に BMI の上昇とともに有意に増加した。このため通常体重に比べ低体重群・肥満群に予後不良な体組成因子を多く持つ患者が多かった。その結果、BMI と肝細胞癌患者の予後の関係が U-shape になる可能性が示された。

**【結論】**サルコペニア、筋肉内脂肪沈着、内臓脂肪症は肝細胞癌患者において予後不良因子である。

これらの因子の存在が低体重患者の予後不良に強く関与していることが示唆され、BMI パラドックスの一因になっている可能性がある。