

## 審査の結果の要旨

藤原 直人

本研究は肝細胞癌（HCC）患者において見られる「BMI パラドックス」、すなわち肥満は発病のリスク因子であるにもかかわらず、発癌後は肥満だけでなく、低体重も予後不良因子となる **paradoxical** な関係の背景に、体組成の差異が関連しているという仮説に基づき、東京大学医学部附属病院消化器内科に初回入院した HCC 患者 1,257 人を対象に BMI、体組成（骨格筋量・骨格筋脂肪沈着・腹部脂肪量・腹部脂肪分布）と予後の関係を検討し、下記の結果を得ている。

1. HCC 患者における BMI と全死亡率の関係は通常体重患者に比べて、肥満患者・低体重患者ともに予後不良因子であった。Restricted cubic spline 曲線を用いて BMI の全死亡に対するハザード比を推定すると U-shape であり、最もハザード比が低くなる BMI は  $23.4\text{kg/m}^2$  であった。
2. 本研究では診断時に撮像した CT 横断面を用いて体組成を検討した。既報に基づき骨格筋量、皮下脂肪量、内臓脂肪量、腹部脂肪分布、骨格筋内脂肪沈着の代表値として skeletal muscle index (SMI)、subcutaneous adipose tissue index (SATI)、visceral adipose tissue index (VATI)、visceral-to-subcutaneous fat area ratio (VSR)、muscle attenuation(MA)の 5 つの体組成と予後の関連を検討したところ、低 SMI、低 MA、高 VSR が全死亡に対する予後不良因子であった。また、低 SMI、低 MA、高 VSR は肝関連死に関しても予後不良因子であった。そこで HCC 患者における予後不良な体組成ということで低 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) と定義した。
3. 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、多飲歴、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。そして予後不良な体組成の有無と Child-Pugh 分類、癌ステージがそれぞれ関連していなかった。
4. Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量・多変量解析を行うと、単変量で低体重、肥満はともに予後不良因子であったが、多変量ではその有意性は消失した。一方、年齢

や Child-Pugh 分類、癌ステージのような既知の予後不良因子で補正した後もサルコペニア型 (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: 1.19-1.81;  $P < 0.001$ ) は独立した予後不良因子であった。この結果は初回治療例に限った解析でも同様であった。

5. サルコペニアは低体重群に多く、BMI が増加するごとにその割合は減少した ( $P$  for trend  $< 0.001$ )。一方、脂肪筋型、内臓肥満型は BMI が増加するほど割合が多くなる傾向が見られた。そのため、通常体重群に比べて低体重群、肥満群はともに予後不良因子を 2 つ以上有する患者の割合が有意に高かった。これは BMI と予後の関係が U-shape になる一因と考えられる。
6. 肥満かつサルコペニア型を有する sarcopenic obesity 患者、カヘキシーを有するにも関わらず内臓肥満型を有する cachectic adiposity 患者の患者背景・予後をカヘキシー患者 (低体重かつサルコペニア型) と比較すると、sarcopenic obesity 患者は非 B 非 C 患者の割合が多い傾向にあり、sarcopenic obesity, cachectic adiposity は予後不良な傾向を認めた。

以上、本論文は HCC 患者において肥満だけでなく低体重患者も予後不良になる要因として、予後不良な体組成を多く持つ患者の割合が多いことが関連していることを明らかにした。本研究はこれまでに体組成と予後の関係について包括的に示した報告はなく、今後の HCC 患者における栄養療法・運動療法の重要性を検討するうえでも重要な報告と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。