


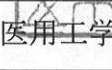


学位論文審査の結果の要旨

平成 29年 2 月 8日

審査委員	主 査	正木 昭 		
	副 主 査	日下 隆 		
	副 主 査	鈴木 康之 		
願 出 者	専攻	機能構築医学	部門	医用工学 
	学籍 番号	11D704	氏名	田仲勝一
論 文 題 目	Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after hematopoietic stem cell transplantation			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	・	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)

〔 要 旨 〕

【背景・目的】

①背景

がん患者における栄養学的失調状態をがん悪液質 (cachexia) と呼び、患者の生活の質 (quality of life; QOL) を低下させ、がん化学療法の治療経過を困難にする要因となる。サルコペニア (sarcopenia) は筋量減少と筋機能の低下からなり、筋力や筋量の評価を通して悪液質の定量的指標である。サルコペニアはがん悪液質の主たる病態であることが分かり、予後との関連が取りざたされている。本研究で我々が対象とする造血幹細胞移植(以下単に「移植」と表記)は、集中的かつ長期的に強度の強いがん化学療法を受け、加えて移植に関連した特殊な合併症のために、身体学的、栄養学的な影響を最も受けやすい治療法である。よって移植を受ける患者ではがん悪液質とサルコペニアが移植経過に大きく影響していると考えられる。しかしながら移植患者におけるサルコペニアの影響を定量的に評価した研究はまだ少ない。

②目的

移植期間中のサルコペニアを最小にするための要因を後方視的に探索し、リハビリテーションがより効果を発揮できる方策について検討した。

【対象・方法】

①対象症例

2007年10月から2012年8月の5年間に、当院で同種造血幹細胞移植を受けた血液悪性疾患患者を対象とした。移植前の前処置は大量化学療法と全身放射線照射、または減量した化学療法が施行された。移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) 予防のために複数の免疫抑制剤、タクロリムスと短期間メトトレキサート、および抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin; ATG) を使用した。

②疾患定義

サルコペニアの定義には、欧州ワーキンググループを基に、(1) 左下腿周径30cm未満かつ
(2) 左握力男性30kg/女性20kg未満、の2項目を用いた。

③理学療法介入

リハビリテーションは移植1週間前から介入し、週5回、毎回20分以上実施した。身体機能評価は前処置開始1週間前（移植前）と免疫抑制剤が内服に切り替えられた時期（移植後）とした。両側の握力と膝伸展筋力、四肢の最大周径、片脚立位時間とした。

④栄養療法介入

栄養評価時期は前処置開始前（移植前期）、前処置期間中（移植中期）、移植後から免疫抑制剤内服開始時まで（移植後期）とした。体重（体重は前処置開始時と免疫抑制剤内服時のみ）、栄養評価は経口摂取カロリー、静脈摂取カロリー、総摂取カロリー、ALB、CRPとした。口腔粘膜炎の重症度と経口摂取カロリーの関係を検討した。

⑤統計手法

統計処理は2群の比較はWilcoxonの順位符号検定、3群の比較はFriedmanの検定により行った。単変量および多変量解析手法を用いて、サルコペニアあるいは筋力を従属変数として筋力変化量に影響する要因を検討した。

【結果】

①患者背景

対象症例は34例（男性16例、女性18例）、移植時の年齢中央値が51.5歳、平均年齢が47.4歳であった。

②体重と筋計測の結果

移植前の状態で、12例（女性9例、男性3例）がすでにサルコペニアの状態であった。移植前の握力と膝伸展筋力は多くの症例で健常人より低下していた（表1と2）。移植前後の比較において、対象症例群の体重は移植前58.6kgから移植後56.0kgと有意に低下していた（ $p<0.001$ ）。移植前後の比較では体重、両側握力、両側膝伸展筋力、両側四肢周径はいずれも移植後に有意に低下していた（表3）。

③栄養学的項目の推移

移植前期・中期・後期の経口摂取カロリー、静脈摂取カロリー、および総摂取カロリーはすべての期間で移植前に比較して有意に低下していた（図1）。臨床検査の栄養学的指標として、血清アルブミンは移植後期で有意に低下していた（図2）。一方でCRPの推移をみると、移植経過で有意な上昇傾向がみられた（図2）。多変量解析の結果、左膝伸展筋力に影響する因子として、移植後期経口摂取カロリー（ $p=0.033$ ）と性別（ $p=0.036$ ）が有意であった。

【考察】

我々の研究では、移植前から握力や膝伸展筋力は健常人より低下しており、移植後は握力13%、膝伸展筋力が20%低下することが分かった。移植患者の35%（12/34）に移植前からサルコペニアが存在し、移植経過で筋肉量はさらに低下すると考えられた。移植前の長期間におよぶ化学療法と移植期間が筋力を減少させ、サルコペニアの病態を進展させる要因と考えられる。我々は移植前の時期からリハビリテーションを行うことはサルコペニア予防に有効であると考え、移植前からの理学療法介入を実践している。これは移植のための化学療法直前までにサルコペニアのリスクを回避することに有用ではないかと考えているが、それに加えて移植後の経口摂取の維持が、移植後長期に続くサルコペニアのリスクを低減させていると考えられた。移植後期の経口摂取カロリー低下と筋力減少の関連を認めたことは、移植中の栄養療法の充実が身体活動の維持に重要であることを示唆しており、多職種チーム医療の理論的根拠となる意義深い結果であった。

【まとめ】

移植の経過は栄養摂取状況を含めた栄養状態に影響し、サルコペニア予防のために移植後の経口摂取を回復させる必要があると考えられた。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成29年2月6日に行われた。

本研究は、造血幹細胞移植前後のサルコペニアの臨床的意義と栄養補充の妥当性について指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、移植における栄養療法とリハビリテーションの併用が移植経過のサルコペニアを予防する可能性について言及したもので、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するのと判断した。

審査においては

- ・サルコペニアの定義について欧州ワーキンググループのものを用いるのは一般的か。欧米人とは体格に違いがあるのではないか。
- ・サルコペニアはどういった点が臨床的な負の要因となるのか。
- ・例えばサルコペニアの症例は感染しやすくて予後が悪いなどの関連があるのか。
- ・外科の分野では手術後のサルコペニアが術後の生存割合を低下させたりする
- ・今回の研究ではリハビリテーションの有用性を直接検討したのか。
- ・筋量のバイオマーカーとして尿中クレアチニンの測定などは検討したか。
- ・考察では移植後3か月で筋力が回復するとあるが本研究結果を今後の臨床にどう生かすか。
- ・移植前のサルコペニアによって移植後の予後が影響を受けるのか。
- ・原疾患によってサルコペニアの進行に差があったか。
- ・欧州ワーキンググループの規準で左下腿周径となっている理由は何か。
- ・CTなど画像評価でのサルコペニアの客観的評価は検討したか。
- ・リハビリテーションは移植後のどの時点で用いるのが最も有効性が高いのか。
- ・移植前からリハビリテーションを開始するとすればどの時期が良いか。何週前とか。
- ・今回検討した34例の現在の生存状況はどうか。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年12月掲載受理	出版社(等)名	springer

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。