

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 清水 大輔

論 文 題 目

Risk Factors for Muscle Loss During Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer

(食道癌術前補助療法中における筋肉減少の危険因子に関する検討)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 小寺 泰弘
名古屋大学教授

委員 川嶋 啓揮
名古屋大学教授

委員 坂野 比呂志
名古屋大学教授

指導教授 江畑 智希

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、術前補助療法と食道切除術を施行した食道癌患者 132 例に対し、術前治療前から治療後への大腰筋減少率 (psoas muscle loss: PML (%)) を算出し、大腰筋減少が 5% 以上の高 PML 群と 5% 未満の低 PML 群に分け、高 PML の危険因子を検討した。ロジスティック回帰を用いて検討した所、PML と関連する独立した危険因子は、年齢 70 歳以上、DCF 療法による治療、術前補助療法への反応不良であった。DCF 療法は、術前補助療法として、CF 療法・DCF 療法・化学放射線療法を比較した第Ⅲ相ランダム化比較試験 (JCOG1109: NExT 試験) にて、局所進行食道癌に対する有効性・安全性が確認され、術前補助療法の標準治療となった。しかし、本研究では、DCF 療法は PML の独立した危険因子であり、高 PML 群の全生存率は低 PML 群より短いことが明らかになった。したがって、DCF 療法を施行する場合は、患者の状態を注意深く観察し、筋肉量を維持するための介入を行う必要がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. DCF 療法・CF 療法施行例で、年齢・性別・基礎疾患・喫煙歴・飲酒歴に差は見られなかった一方で、治療前の臨床病期は DCF 療法施行例で有意に高かった。これは、DCF 療法の高い抗腫瘍効果を期待して、臨床医が症例を選択した可能性があり、本研究が後方視的研究であるための限界である。ただし、臨床病期は単変量解析では筋肉減少とは全く相関が見られず、多変量解析への影響は限定的と考えた。

2. まず、食事・点滴・経管栄養剤など摂取カロリーに関するデータを拾うことを試みたものの、データ欠落が多く後方視的に摂取カロリーを正確に算出することが出来なかった。このため摂取カロリーと筋肉減少の関連は不明である。また、今回の論文で記載していないが、消化器毒性よりも血液毒性の方が、筋肉減少への相関が強かった。これをもって結論を述べることは出来ないが、経口摂取量の低下よりも、化学療法による直接的な組織障害の強さの方が、筋肉減少に関連する可能性を考えた。各有害事象と DCF 療法は、共線性の問題があり両方とも解析に入れることは出来なかった。

3. ROC 曲線での検討において、PML が 5% 前後で DCF 療法の感度特異度が高くなる事は事前に確認していた。また、多変量解析でロジスティック回帰に投入すべき説明因子は一般的に、「n の小さい群の n 数 ÷ 10」とされているため、説明因子数をなるべく増やすという解析上の目的があり、両群の人数が半分に近くなるよう中央値 (5.3%) 付近を選択した。これにより両群は共に約 60 例となり 6 つの説明因子について解析を行うことができた。

本研究は、食道癌術前補助療法を安全に行うための、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	清水 大輔
試験担当者	主査	小寺 泰弘	副査 ₁ 川嶋 啓揮
	副査 ₂	坂野 比呂志	指導教授 江畑 智希
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. DCF療法・CF療法施行例での差について2. 食事摂取量・消化器毒性の筋肉減少への影響について3. 大腰筋減少率（PML）のカットオフの決定法について			
<p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>			