

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	医学研究科呼吸器内科学講座 氏名 石岡佳子
<p>Factors associated with the effect of anamorelin on cachexia in patients with non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌患者における悪液質に対するアナモレリンの効果に関連する因子)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【目的】悪液質は体重減少を伴い、食欲不振、炎症、骨格筋量の減少を呈する病態であり、がん患者の 50-80 % でみられる。患者の生活の質を損なうだけでなく、化学療法の忍容性を低下させ、予後の悪化にもかかわることが知られているが、悪液質に対する治療薬は限られているのが現状であった。アナモレリン塩酸塩はグレリン受容体作動薬であり、癌悪液質に対する治療薬として注目を集めている。日本では 2021 年に肺癌・消化器癌患者の悪液質に対して製造販売承認された。臨床試験では、12 週の投与で除脂肪体重の有意な増加が認められた。しかし、実臨床におけるアナモレリンの有用性に関する研究は限られている。そこで本研究では実臨床で投与した患者において後方視的に患者背景や体重の増減を調べ、その有用性に関し検討を行った。</p> <p>【方法】2021 年 7 月から 2022 年 11 月までの間に弘前大学附属病院呼吸器内科でアナモレリンを処方した、半年で 5% 以上の体重減少を伴う悪液質合併非小細胞肺癌患者計 40 例について後方視的に検討した。アナモレリンはその用法用量に従い、1 日 1 回 100mg を内服投与された。悪液質かどうか判断するため、全患者の体重を投与前に測定し、アナモレリンの継続可否を判断するため 12 週間継続できた患者は 12 週間時点でも体重を測定した。カルテから、ベースライン時点での年齢、性別、組織型（扁平上皮癌/非扁平上皮癌）、病期、治療レジメン数、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)、体重、body mass index (BMI)、アルブミン、C-reactive protein (CRP)、ヘモグロビンなどの情報を抽出した。一部の患者は、InBody770 (InBody; InBody Japan, 東京)でも体重、除脂肪体重、筋肉量を計測されており、そのデータについても抽出した。4 週未満で早期に投与中止となった患者と、4 週以上継続できた患者について、患者背景と早期中止との関連を、ロジスティック回帰分析を用いて分析した。また、12 週以上投与できた患者については、投与前後の体重を対応のある t 検定で比較した。</p> <p>【結果】症例は 40 例。年齢中央値は 67(36-88)歳。男性は 26 例(65%)だった。ECOG-PS1 の患者は 24 例 (60.0%)、PS2 は 11 例 (27.5%)、PS3 は 5 例 (12.5%) であった。投与期間は、4 週未満の早期中止は 11 例 (27.5%)、4-12 週は 11 例 (27.5%)、12 週以上継続できた患者が 18 例 (45%) であった。それぞれの患者背景と 4 週未満の早期中止との関連について単変量解析を行ったところ、若年(オッズ比, 0.90 ; 95%信頼区間[CI], 0.83-0.99 ; p=0.042)と PS\geq2(オッズ比, 7 ; 95%CI, 1.47-33.20 ; p=0.014)で有意であった。この 2 因子について多変量解析を行ったところ、PS\geq2 (オッズ比, 7.85 ; 95%CI, 1.43-43.21 ; P=0.018) について、早期中止と有意な関連が認められた。また、体重の変化に関して、アナモレリンを 12 週以上継続できた 18 例で検討した。体重変化の平均は+2.31kg であり、ベースライン時の体重から有意な増加が見られた (P=0.027)。ベースラインと 12 週後の除脂肪体重および筋肉量の変化量の平均は、それぞれ+1.97kg (P=0.14) および+1.26kg (P=0.15) で、増加はしたが有意な変化とまでは言えなかった。</p>	

【結論】本研究の結果から、アナモレリンは全身状態不良（PS \geq 2）が4週未満の早期投与終了のリスク因子となっていることから、そのような患者に対しては有用ではないと考えられた。一方、12週以上継続できた患者では実臨床でも体重増加が認められ、一定の効果が示された。本試験は患者数が少数であることから、今後はより規模の大きい検証が求められる。また、体重の増加は認められたが、握力や6分間歩行テストなどの筋力や日常生活動作の向上が得られるかは分かっておらず、今後の研究が必要である。