

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 西 岡 直 哉

主論文 1 編

Unfavorable impact of decreased muscle quality on the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer.

Cancer Medicine 10:247-256, 2021

## 審 査 結 果 の 要 旨

非小細胞肺癌 (NSCLC) における PD-1/PD-L1 阻害薬単剤治療の最も重要な治療効果予測因子の一つとして腫瘍組織の PD-L1 発現率が挙げられるが、実臨床において十分な効果予測因子とまではいえない。近年、CT を用いた筋肉量の評価が PD-1/PD-L1 阻害薬単剤治療の新たな治療効果予測因子として有用であったと複数の論文で報告されている。しかしながら、これらの研究の大半は多変量解析を実施することなく、筋肉量が治療効果予測因子になり得るかどうかを論じており、PD-L1 発現率や治療前のパフォーマンスステータス (PS) など既知の治療効果予測因子の関与を除外できていない。そこで申請者は、進行 NSCLC 患者を対象に筋肉量だけでなく新たに筋肉の質も評価し、これらが交絡要因に関わらず PD-1/PD-L1 阻害薬単剤の治療効果予測因子として成立しうるのかを後方視的に検討した。

本研究は国内単施設で PD-1/PD-L1 阻害薬単剤療法を受けた既治療進行 NSCLC 患者 156 症例を対象にしており、CT 画像を用いて筋肉量および質の解析を実施した。その結果、筋肉の質が低下した群は 76 人 (48.7%)、維持した群は 80 人 (51.3%) であり二群間の背景因子では唯一、年齢のみ筋肉の質が低下した群の方が維持していた群と比べて高い傾向にあった。また、二群間で PD-1/PD-L1 阻害薬単剤の治療効果を比較すると、筋肉の質を維持した群は低下した群に比べて有意に高い奏効率 (35.0% 対 15.8%  $p < 0.05$ )、及び長い無増悪生存期間 (PFS, progression free survival) を示した (中央値 4.5 ヶ月 対 2.0 ヶ月 ハザード比 0.63, 95%信頼区間 : 0.44-0.89  $p < 0.05$ )。さらに、PFS における多変量解析では、腫瘍組織の PD-L1 発現率 (TPS)  $\geq 50\%$  対  $< 50\%$ 、好中球対リンパ球比 (好中球リンパ球比)  $\geq 5$  対  $< 5$ 、ECOG-PS (PS 0-1 対 2) で補正したとしても、筋肉の質は有意な治療効果予測因子であった (補正ハザード比 0.64, 95%信頼区間 0.45-0.92  $p < 0.05$ )。しかしながら、全生存期間に関しては筋肉の質を維持した群と低下した群で有意な差は認められなかった (14.1 ヶ月 対 11.9 ヶ月  $p = 0.30$ )。

同様に、筋肉量を維持した群 109 人 (69.9%) と低下した群 47 人 (30.1%) でも PD-1/PD-L1 阻害薬の治療効果を比較したが、治療奏効率 (2.5 ヶ月 対 2.6 ヶ月  $p = 0.95$ )、PFS (2.5 ヶ月 対 2.6 ヶ月  $p = 0.95$ )、全生存期間 (15.9 ヶ月 対 12.2 ヶ月  $p = 0.51$ ) のいずれにおいても有意差を認めることはなかった。

以上が本論文の要旨であるが、筋肉量ではなく筋肉の質が PD-1/PD-L1 阻害薬単剤の治療効果予測因子として有用であることを示した点で、医学上価値のある研究と認める。

令和 4 年 3 月 17 日

審査委員 教授 井 上 匡 美 ㊞

審査委員 教授 武 藤 倫 弘 ㊞

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊞