

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第407号	氏名	糸永知代
指導教員	講座名 氏名	小児科学 井原 健二	
審査委員会委員	主査氏名	猪元正男	猪元
	副査氏名	田中和志	田中
	副査氏名	宮川正志	宮川

論文題目

Sarcopenia in children with acute leukemia worsened after induction therapy
(急性白血病患児におけるサルコペニアは寛解導入療法後に悪化する)

論文掲載雑誌名

Endocrine Journal

論文要旨

サルコペニアは骨格筋量の減少と身体機能の低下を特徴とし、主に高齢者での研究が進んでいるが、小児がん患者における評価は不十分である。本研究の目的は、急性白血病患児の腹部CT画像を用いて筋肉量を評価し、治療前後の変化およびインスリン様成長因子-1(IGF-1)や成長速度との関係を明らかにすることである。

(研究対象と方法) 大分大学医学部附属病院にて2002~2023年に初発の急性白血病と診断された1~15歳の患児71名を対象とした後ろ向き単施設研究である。除外基準を満たした44名を解析対象とした。腹部CTより腰椎L3-4レベルの大腰筋面積(total psoas muscle area: tPMA)を測定し、治療前(PRE)と寛解導入療法後(IND)を比較した。併せて身長、体重、BMI、IGF-1値も解析対象とした。その他さまざまなパラメーターとの相関も検討された。

結果: 15名の患児においてPREおよびINDのCT画像が得られ、全例でtPMAが有意に減少した(中央値:-20.9%)。IGF-1の標準偏差スコア(SDS)が高いほどtPMAの減少率が大きく($r=-0.84$, $p<0.05$)、成長速度との関連性は認められなかった。また、BMIや体重変化とも相関は見られなかった。

考察: AL患児において、寛解導入療法後にtPMAが有意に減少することが明らかとなった。治療前のIGF-1が高い患児ほど減少が大きく、筋肉量が多いことで影響を受けやすい可能性がある。筋肉量の変化は、成長速度や体重、BMIの変化とは相関を示さなかった。これらの結果は、小児におけるサルコペニアの正確な評価には、発育段階に応じた標準化された指標の整備が必要であることを示している。

本研究は、小児急性白血病におけるサルコペニアをCT画像により定量的に検討した先駆的報告である。従来、サルコペニアは高齢者領域で主に議論されてきたが、小児がん患者の骨格筋量変化を客観的に評価した研究は限られている。治療前後の画像解析により寛解導入療法後の有意な筋量減少を示し、さらにIGF-1値との逆相関を示した点は新規性がある。特にIGF-1高値がより大きなPMA低下と関連していた点は予想に反する結果であり、今後の機序解明が期待される。本研究で成長や体重変化とは独立した筋量変化を提示したことは、小児がん治療における栄養・リハビリテーション介入の必要性を示唆し、臨床的意義が大きい。この研究の意義を踏まえ、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第407号	氏名	糸永知代
指導教員	講座名 氏名	小児科学 井原 健二	
審査委員会委員	主査氏名	猪谷 正男 	
	副査氏名	田中 和夫 	
	副査氏名	宮崎 正志 	
学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。			
<ol style="list-style-type: none"> 1. サルコペニアの定義はなにか、筋肉量の一過性減少をサルコペニアとしてよいのか 2. 研究の仮説はなにか、また仮説を検証するための研究計画を作成したか 3. Psoas muscle area (PMA) の測定において再現性は問題ないか、 4. 相関関係の検討でのPearsonとSpearmanの使い分けは？ 5. PMAの変化における測定間隔のデータはあるのか、また期間補正の必要はないか 6. IGF-1とPMA低下が逆相関した機序はなにか、その検証は可能か 7. この研究から臨床に還元できるメッセージは？ 8. サルコペニアの定義としての、患児の筋力低下あるいは身体機能低下の評価について 9. GH測定の有無とIGF-1以外のサルコペニアに影響する因子について 10. 登録患児の白血病のリスク内訳と治療期間および強度について 11. PMA測定時のCTの撮像方法とスライス角度の確認について 12. 登録患児の治療前PMAの低下の原因と経時的自然回復の可能性について 13. 化学療法や移植治療によるIGF-1の低下の可能性について 14. 治療前IGF-1高値と△PMAの相関と因果関係の差異について 15. 白血病細胞によるIGF-1産生の可能性について 16. サルコペニアによる心血管イベントやメタボリックリスク増加のメカニズムについて 17. 小児がんのサルコペニアで治療のRDI低下に関するエビデンスについて 18. IGF-1と筋量減少が逆相関した理由を、疾患特有の問題、治療薬（特にステロイド）・炎症・栄養の三方向から論理的に説明してください 19. 脱落・選択バイアス (abdominal CTを撮る必要がある症例に偏る) により、筋量減少の推定がどの方向に、どれほど歪む可能性があると推測しますか？ 20. △tPMAが身長速度やBMI変化と全く相関しなかった理由を、筋生理・内分泌・小児がん治療の観点からどう説明しますか？ 			
これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学位論文要旨

氏名 糸永 知代

指導教員 講座名：小児科学 氏名：井原 健二

論文題目

Sarcopenia in children with acute leukemia worsened after induction therapy

(急性白血病患児におけるサルコペニアは寛解導入療法後に悪化する)

要旨

緒言(目的)：サルコペニアは骨格筋量の減少と身体機能の低下を特徴とし、主に高齢者での研究が進んでいるが、小児がん患者における評価は不十分である。特に、急性白血病(acute leukemia)患児における化学療法開始後の筋肉量の変化や成長指標との関連性は未解明であった。本研究の目的は、急性白血病患児の腹部CT画像を用いて筋肉量を評価し、治療前後の変化およびインスリン様成長因子-1(IGF-1)や成長速度との関係を明らかにすることである。

研究対象および方法：本研究は、大分大学医学部附属病院にて2002～2023年に初発の急性白血病と診断された1～15歳の患児71名を対象とした後ろ向き単施設研究である。除外基準を満たした44名を解析対象とした。腹部CTより腰椎L3-4レベルの大腰筋面積(total psoas muscle area)を測定し、治療前(PRE)と寛解導入療法後(IND)を比較した。併せて身長、体重、BMI、IGF-1値も解析対象とした。さらに、次の相関を検討した：1) tPMA変化率(Δ tPMA)とIGF-1標準偏差スコア(SDS)、2) Δ tPMAとPRE-IND間の成長速度SDS、3) Δ tPMAとIND-END間の成長速度SDS、4) Δ tPMA

と体重変化率、5) $\Delta tPMA$ と BMI パーセンタイルの変化。対照群として、外傷で CT を受けた 1~15 歳の健常児 43 名を設定した。

結果：15 名の患児において PRE および IND の CT 画像が得られ、全例で tPMA が有意に減少した（中央値：-20.9%）。IGF-1 の標準偏差スコア（SDS）が高いほど tPMA の減少率が大きく ($r = -0.84$, $p < 0.05$)、成長速度との関連性は認められなかった。また、BMI や体重変化とも相関は見られなかった。また、治療前の tPMA の Z スコアをカナダの Lurz らによる参照値と比較したが、日本人小児に対する妥当性が不十分であり、AL 群と対照群の間に有意差は認められなかった。このため、筋肉量評価において Z スコアの活用には限界があり、本研究では個体内の経時的変化を主要な評価指標とした。

考察：AL 患児において、寛解導入療法後に tPMA が有意に減少することが明らかとなった。治療前の IGF-1 が高い患児ほど減少が大きく、筋肉量が多いことで影響を受けやすい可能性がある。一方で、IGF-1 が低値であった患児では、診断時点ですでにサルコペニアが進行していた可能性があり、さらなる減少の余地が限られていたと考えられる。なお、筋肉量の変化は、成長速度や体重、BMI の変化とは相関を示さなかった。これらの結果は、小児におけるサルコペニアの正確な評価には、発育段階に応じた標準化された指標の整備が必要であることを示している。また、治療中の継続的な筋肉量モニタリングは、将来的な QOL や代謝リスクへの介入に向けた重要な指標となり得る。

結語：急性白血病患児では、寛解導入療法後に骨格筋量が有意に減少し、その程度は治療前の IGF-1 値と逆相関していた。小児がん患者における筋肉量の経時的評価は、今後の成長や QOL の維持に向けた介入の指標となる可能性があり、長期的なフォローアップと早期介入の重要性が示唆された。