

学位授与番号：乙 3239 号

氏 名：阿部 恭平

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 2 月 13 日

学位論文名：

**Effects of  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy.**

（切除不能膵・胆道癌化学療法施行患者に対する  $\omega$ -3 系脂肪酸による栄養サポートの有用性に関する検討）

学位論文審査委員長：教授 矢野真吾

学位論文審査委員：教授 本間定 教授 猿田雅之

# 論文要旨

氏名	阿部恭平	指導教授名	矢永勝彦
<p>主論文 Effects of <math>\omega</math>-3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy (切除不能膵・胆道癌化学療法施行患者に対する<math>\omega</math>-3系脂肪酸による栄養サポートの有用性に関する検討) KYOHEI ABE, TADASHI UWAGAWA, KOICHIRO HARUKI, YUKI TAKANO, SHINJI ONDA, TARO SAKAMOTO, TAKESHI GOCHO, KATSUHIKO YANAGA Anticancer Research 2018; 38: 2369-2375.</p> <p>要旨</p> <p><b>【背景】</b> <math>\omega</math>-3系脂肪酸は担癌患者の体重減少や栄養状態を改善させる可能性が過去に報告されているが、胆道癌に対する報告は検索範囲内で確認されていない。また、膵癌患者の場合、外分泌機能の低下により<math>\omega</math>-3系脂肪酸吸収不良が予想され、消化酵素補充下で<math>\omega</math>-3系脂肪酸を摂取することにより、さらなる栄養状態の改善がなされる可能性があると考え、両者の膵・胆道癌患者における臨床効果を検討した。</p> <p><b>【方法】</b> 2年間で当院にて経験した切除不能膵・胆道癌患者27症例に対し、経腸栄養剤(ラコール®)400mL(400kcal)以上/日を投与し、投与前、投与開始28日目と56日目に評価項目を検討とした。対象患者中、膵癌患者については、研究開始28日目より膵消化酵素補充剤リパクレオン®(150mg、12C/日)を投与し、(研究開始)56日目に以下の項目を評価とし、担癌患者に対する<math>\omega</math>-3系脂肪酸の治療効果を前向きに検討した。主要評価項目は体重、骨格筋量とし、副次的評価項目は採血データ(血中EPA濃度、EPA/AA比、Glasgow prognostic score、RTP、好中球、IL-6、NK細胞活性、HbA1c、CEA、CA19-9)とした。</p> <p><b>【結果】</b> 膵・胆道癌患者全27例において、投与前と投与28日目・56日目の比較で、有意に骨格筋量が増加していた(各<math>p=0.006</math>、<math>0.002</math>)。その他のdataは有意差を認めなかった。 膵癌症例全19例に限ると、投与28日目・56日目は投与前より骨格筋量が増加していた(<math>p=0.032</math>、<math>0.043</math>)。また、投与前に比較して投与後56日目のNK細胞活性の上昇を認めた(<math>p=0.02</math>)。また56日目のEPA/AAとEPAがpretreatment、28日目と比較し上昇していた(順に<math>p=0.044</math>、<math>p=0.018</math>、<math>p=0.011</math>、<math>p=0.021</math>)。</p> <p><b>【結論】</b> 切除不能膵・胆道癌にて化学療法を施行した患者への<math>\omega</math>-3系脂肪酸による栄養サポートにより、骨格筋量増加を認め、癌悪液質を改善させる可能性が示唆された。また膵癌患者では、膵消化酵素の追加投与により<math>\omega</math>-3系脂肪酸の吸収が促進されると考えられた。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

阿部恭平氏の学位申請論文は、主論文1編よりなり、主論文のタイトルは、「Effect of  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy (切除不能膵・胆道癌化学療法施行患者に対する $\omega$ -3系脂肪酸による栄養サポートの有用性に関する検討)」と題するもので、2018年にAnticancer Research誌に発表された。この研究は外科学講座の矢永勝彦教授の指導によるものである。以下に学位論文審査委員会の結果を報告する。

本申請に対し平成31年1月23日、本間 定教授、猿田雅之教授ご臨席のもと公開審査会を開催した。

$\omega$ -3系脂肪酸は炎症性サイトカインの産生を制御し、がん悪液質を改善させる可能性が過去に報告されている。本研究は、切除不能膵・胆道がんで化学療法を受けている患者に対して、 $\omega$ -3系脂肪酸による栄養サポートを行い、28日目と56日目の体重、骨格筋量の変化を主要評価項目とし、副次的評価項目としてエイコサペンタエン酸/アラキドン酸比、インターロイキン6、NK細胞活性などの推移を解析した研究である。公開審査会では阿部氏の口頭発表後、質疑応答を行った。席上、1)  $\omega$ -3系脂肪酸が骨格筋量を増加させた機序は何が考えられるか、2) 骨格筋量が増加したのに体重が増えなかった理由は何か、3)  $\omega$ -3系脂肪酸の非投与患者のコントロール群を設定しないで正しく評価できているのか、4) 骨格筋が増加することにより患者の予後は改善したのか、5) 胆道がんには効果を示さないという解釈でよいのか、6) がんの進行度は $\omega$ -3系脂肪酸の効果に影響を与えるのか、7)  $\omega$ -3系脂肪酸以外にも蛋白質や糖質など様々な栄養素を摂取しているが、 $\omega$ -3系脂肪酸の効果と断定できるのか、8) 膵がん患者では、膵消化酵素補充剤を補充することにより $\omega$ -3系脂肪酸の効果が増強したと考える良いのか、など多数の質問と指摘があった。しかし、阿部氏はそれぞれに対してご本人の見解に文献的考察を加えて丁寧に回答し、活発な議論を行った。本研究は、難治性の切除不能膵・胆道がん患者に対して、 $\omega$ -3系脂肪酸による栄養サポートを行うことで、骨格筋量の増加を認め、悪液質を改善させる可能性を示唆した。また膵がん患者では、膵消化酵素剤を追加投与することにより $\omega$ -3系脂肪酸の吸収が促進されることを示したところに、従来の報告と一線を画す新規性があった。この点を評価し、慎重審議の結果、学位論文として十分価値のあるものと認めた次第である。