



Sarcopenia assessed by skeletal muscle mass volume is a prognostic factor for oncological outcomes of rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by...

堀江, 和正

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8320号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008320>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Sarcopenia assessed by skeletal muscle mass volume is a prognostic factor for oncological outcomes of rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery

骨格筋体積で評価したサルコペニアは術前化学放射線療法後直腸癌切除患者における腫瘍学的予後の予測因子である

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
食道胃腸外科学
(指導教員: 掛地 吉弘 教授)

堀江 和正

【背景】

欧米諸国では、術前化学放射線療法 (NACRT) 後の直腸間膜全切除 (TME) が局所進行直腸癌患者に対する標準治療戦略であり、無作為化試験の結果からも支持されている。これらの研究では、術後化学放射線療法または TME 単独に比べ、NACRT により局所制御または全生存が改善されたことが報告されている。しかし、NACRT の恩恵を受けるのは治療患者の半数に過ぎないことが知られている。NACRT に関する予後予測因子としては腫瘍退縮グレード(TRG)が報告されているが、TRG は切除された手術標本の病理組織学的検査によって決定されるため、術前に評価することはできない。NACRT の副作用を考慮すると、術前に病理学的効果を予測することが望ましい。しかし、信頼できるバイオマーカーはまだ確立されていない。

サルコペニアは、骨格筋量および筋力の進行性かつ全身的な低下と定義される。主に加齢によって引き起こされるが、栄養状態の悪化、炎症性疾患、内分泌疾患、悪性疾患などによっても引き起こされることがある。近年、癌とサルコペニアの関係が注目されており、胃癌、乳癌、大腸癌など様々な癌において、サルコペニアが術後の予後不良と関連することが報告されている。しかし、NACRT を受けた直腸癌患者において、サルコペニアと予後不良との関連を報告した研究はほとんどない。

本研究では、NACRT 後に手術を受けた直腸癌患者の臨床転帰とサルコペニアの関連性を検討した。サルコペニアは CT 画像を用いて腸腰筋の総体積と第 3 腰椎レベルの断面積を計測し、この 2 つの指標とともに評価した。

【対象と方法】

1. 患者選択

2005 年 11 月から 2018 年 5 月までに神戸大学医学部附属病院で NACRT 後に治癒切除を受けた局所進行直腸癌患者を後方視的に検討した。腺癌であることが組織学的に確認され、腫瘍下縁が腹膜翻転部以下、かつ遠隔転移のない cT3/4 または cN+ の以下の症例 60 例を抽出した。14 名の患者は術後または術前の腸腰筋 CT データのいずれかを欠くため、除外した。したがって、46 人の患者が解析対象となった。

2. 治療方針

対象の直腸癌患者に NACRT を施行した。NACRT の総放射線量は 45Gy または 50.4Gy で、化学療法は経口 5-フルオロウラシル (5-FU) ベースで行った。NACRT 後 4-6 週目にも再度画像診断を行った。NACRT 後に大動脈傍リンパ節や遠隔臓器への転移が認められた症例は、根治手術の適応から除外した。手術は NACRT 終了後 6-8 週目に実施した。手術は開腹手術または腹腔鏡手術で、全例に TME が行われた。病理結果にかかわらず、全例に術後補助化学療法を行った。補助化学療法に使用されたレジメンは、静注 5-FU+LV、経口 UFT+l-LV、カベシタビン+オキサリプラチンであった。組織学的奏効度は日本大腸癌学会ガイドラインによる Grade 1a, 1b を反応良好、Grade 2, 3 を反応不良に分類した。

3. 腸腰筋の画像解析

サルコペニアは、第 3 腰椎 (L3) における腸腰筋断面積 (PA: Psoas muscle Area) および両側腸腰筋体積 (PV: Psoas muscle Volume) を測定することにより評価した。すべての画像は、Ziosoft (Ziosoft 社、東京) を使用して解析し、ワークステーションにインストールされた自動解析プログラムによって腸腰筋の面積と体積の測定を行った。PA は L3 の水平断 CT 画像で測定した。PV は筋起始部から小転子レベルまでの画像データから算出した。セグメンテーションのエラー時には手動で腸腰筋の輪郭を修正した。測定された面積と体積は、患者の身長の 2 乗を用いて正規化した。

4. サルコペニアの定義

サルコペニアは、PA または PV がそれぞれの性別における中央値より低いことと定義した。サルコペニアの男性患者 (n=13) と女性患者 (n=9) を合わせて、サルコペニア群 (n=22) とした。残りの患者 (n=24) は非サルコペニア群に分類された。具体的には、NACRT 後のデータの場合、PV が男性の中央値 $140.93\text{cm}^3/\text{m}^2$ より低い男性患者と、女性の中央値 $105.8\text{cm}^3/\text{m}^2$ より低い女性患者がサルコペニア群に割り当てられた。PA と PV は NACRT の前後に評価した。サルコペニア群と非サルコペニア群の腫瘍特性および手術成績の比較の際には、サルコペニアは NACRT 後の PV をもとに判定した。

【結果】

1. サルコペニア群と非サルコペニア群の患者および腫瘍の特徴

BMI はサルコペニア群で有意に低かった ($P=0.011$)。腫瘍の深達度と進行度については、サルコペニア群で cT4 が多かった (12.5%, 50.0%; $P=0.012$) が、cStage と ypStage の割合は両群間で同等であった (それぞれ $P=0.171$, $P=0.577$)。病理学的奏効の頻度も両群間で有意差はなかった ($P=0.767$)。

2. サルコペニア群と非サルコペニア群の患者における手術関連項目の比較

手術方法、手術アプローチ、側方リンパ節郭清の実施有無、術中出血量に群間有意差はなかった。術後合併症 (Clavien-Dindo 分類 grade 2) の割合は群間で同程度であった ($P=0.393$)。また、各合併症の発生頻度にも有意差はなかった。術後入院日数にも群間で有意差はなかった ($P=0.596$)。

3. サルコペニア群と非サルコペニア群の患者における無再発生存期間(RFS)と全生存期間(OS)の比較

RFS に関してカプランマイヤー曲線を作成した。曲線は NACRT の前後いずれにおいても、また PA, PV いずれでの評価によっても、非サルコペニア群よりサルコペニア群が下回っていたが、PA による評価の場合は統計的な有意差ではなかった (NACRT 前のデータで $P=0.35$, NACRT 後のデータでは $P=0.43$)。サルコペニアを PV で評価した場合は統計的に有意であった (NACRT 前のデータで $P=0.031$, NACRT 後のデータで $P=0.0049$)。NACRT の前後で比較すると、NACRT 後のデータを用いた場合の方が両群の差が顕著であった。NACRT 前後の変化率の大きさで 2 群に分けた検討も行ったが、この方法では両群に差は認めなかった。全生存期間に対する解析も行った。PA によるサルコペニアの評価では両群に有意差を認めなかったが、PV による評価では統計的に有意にサルコペニア群で OS が悪化した。

4. RFS に対する予後予測因子の同定

まず単变量解析を行い予後予測因子の候補項目を同定した。P 値が 0.1 を下回った項目は病理学的奏功、pT, pN, NACRT 後の腸腰筋体積によるサルコペニア判定であった。その項目に対して多变量解析を行った結果、NACRT 後腸腰筋体積によるサルコペニア判定のみが有意な予後予測因子として同定された (HR 4.00 (1.27-12.66), $P=0.018$)。

【考察】

サルコペニアは、大腸癌を含むいくつかの癌において予後不良因子であることが報告されている。大腸癌切除術を受けたサルコペニア患者では、入院期間が長く、感染リスクが高いという報告や、筋肉量の減少がステージ III 大腸癌患者における合併症リスク増加と予後不良に関連するという報告などがある。しかし、NACRT を受けた直腸癌患者におけるサルコペニアと転帰の関連に注目した先行研究はわずかである。またこれらの研究は、サルコペニアの評価に体積ではなく骨格筋の断面積を用いている。我々の知る限り、本研究は NACRT を受けた直腸癌患者における予後不良因子としての腸腰筋体積の妥当性を証明した最初

の研究である。

L3 レベルの全骨格筋または両側の腸腰筋の断面積は、骨格筋量の減少を評価するためにしばしば用いられる。しかし、腸腰筋の体積を用いた研究はほとんどない。腸腰筋の体積を用いたサルコペニアの評価は、より広範囲の腸腰筋を測定し、統計的誤差を減少させるため、断面積よりも信頼性が高い可能性がある。さらに、腸腰筋の体積は解析プログラムにより迅速かつ自動的に算出できるため、測定が容易で客観的である。本研究では、腸腰筋の面積と体積の両方を用いてサルコペニアを評価し、両者を比較してどちらが予後の指標となるかを判断した。PA と PV の間には強い相関関係があったが、本研究により PV は PA よりも NACRT による直腸癌の再発の予測因子として優れており、信頼性が高いことが明らかになった。また、NACRT 前後の体積を用いてサルコペニアを評価し、NACRT 後の体積が RFS の最も信頼できる予測因子であることを実証した。したがって、NACRT 中に骨格筋量や栄養状態を維持する治療介入を行うことで、臨床現場において術後の腫瘍学的転帰を改善する可能性がある。

CRT に対する組織学的效果が良好であることは、局所制御の改善や生存率の向上につながることがよく知られている。我々の研究では、単变量解析では組織学的奏効は RFS と関連していたが、多变量解析ではその差は統計的有意差に至らなかった。その代わり、NACRT 後の PV は単变量解析でも多变量解析でも RFS の独立した予後因子であることが判明した。注目すべきは、組織学的奏効と NACRT 後の PV との間に相関がなかったことである。したがって、NACRT 後の PV は組織学的效果よりも信頼できる予後因子である可能性がある。

【結論】

腸腰筋体積によるサルコペニアの評価は、NACRT を受けた直腸癌患者の RFS の予測因子として、より客観的で正確であると言える。術後の腸腰筋体積は術前の体積よりも正確に予後を表す可能性がある。腸腰筋体積を用いて再発リスクのある患者を術前に認識できることは臨床上有用であり、また術前に栄養介入と運動療法を行うことで、そのような患者の予後を改善できるかもしれない。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3171 号	氏名	堀江 和正
論文題目 Title of Dissertation	Sarcopenia assessed by skeletal muscle mass volume is a prognostic factor for oncological outcome of rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery 骨格筋体積で評価したサルコペニアは術前化学放射線療法後直腸癌切除症例における予後予測因子である		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	福本 功	
	副査 Vice-examiner	見玉 治介	
	副査 Vice-examiner	酒井 宏也	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【目的】

欧米諸国では、術前化学放射線療法（NACRT）後の直腸間膜全切除（TME）が局所進行直腸癌患者に対する標準治療戦略であり、術後化学放射線療法またはTME単独に比べ、NACRTにより局所制御または全生存が改善されたことが報告されている。しかし、NACRTの恩恵を受けるのは治療患者の半数に過ぎないことが知られている。NACRTに関連する予後予測因子としては腫瘍退縮グレード(TRG)が報告されているが、TRGは切除された手術標本の病理組織学的検査によって決定されるため、術前に評価することはできない。NACRTの副作用を考慮すると、術前に病理学的效果を予測することが望ましい。しかし、信頼できるバイオマーカーはまだ確立されていない。

サルコペニアは、骨格筋量および筋力の進行性かつ全身的な低下と定義される。主に加齢によって引き起こされるが、栄養状態の悪化、炎症性疾患、内分泌疾患、悪性疾患などによって引き起こされることがある。近年、癌とサルコペニアの関係が注目されており、胃癌、乳癌、大腸癌など様々な癌において、サルコペニアが術後の予後不良と関連することが報告されている。しかし、NACRTを受けた直腸癌患者において、サルコペニアと予後不良との関連を報告した研究はほとんどない。

本研究では、NACRT後に手術を受けた直腸癌患者の臨床転帰とサルコペニアの関連性を検討した。

【対象と方法】

1. 患者選択

2005年11月から2018年5月までに神戸大学医学部附属病院でNACRT後に治癒切除を受けた局所進行直腸癌患者を後方視的に検討した。NACRT前後の腸腰筋CTデータ両方が参照できる46人の患者を解析対象とした。

2. 腸腰筋の画像解析

サルコペニアは、第3腰椎(L3)における腸腰筋断面積(PA: Psoas muscle Area)および両側腸腰筋体積(PV: Psoas muscle Volume)を測定することにより評価した。すべての画像は、Ziosoft社(Ziosoft社、東京)を使用して解析した。測定された面積と体積は、患者の身長の2乗を用いて正規化した。

3. サルコペニアの定義

サルコペニアは、PAまたはPVがそれぞれの性別における中央値より低いことと定義した。サルコペニアの男性患者(n=13)と女性患者(n=9)を合わせて、サルコペニア群(n=22)とした。残りの患者(n=24)は非サルコペニア群に分類された。PAとPVはNACRTの前後に評価した。

【結果】

1. サルコペニア群と非サルコペニア群の患者および腫瘍の特徴と手術関連項目の比較
BMI は筋肉量と相関が比較的強く、サルコペニア群で有意に低かった。またサルコペニア群で cT4 が多くたが、cStage と ypStage の割合は両群間で同等で、病理学的奏効の頻度も両群間で有意差はなかった。手術方法、側方リンパ節郭清の実施有無、術中出血量等の手術関連項目や、術後合併症の発生率等にも差はなかった。
2. サルコペニア群と非サルコペニア群の患者における無再発生存期間(RFS)と全生存期間(OS)の比較
RFS に関してカプランマイヤー曲線を作成した。曲線は NACRT の前後いずれにおいても、また PA, PV いずれでの評価によっても、非サルコペニア群よりサルコペニア群が下回っていたが、PA による評価の場合は統計的な有意差ではなく、PV で評価した場合は統計的に有意であった。NACRT の前後で比較すると、NACRT 後のデータを用いた場合の方が両群の差が顕著であった。NACRT 前後の変化率の大きさで 2 群に分けた検討も行ったが、この方法では両群に差は認めなかった。全生存期間においても同様に、PA による評価では両群に有意差を認めなかっただが、PV による評価では統計的に有意にサルコペニア群で OS が悪化した。
3. RFS 対する予後予測因子の同定
まず単变量解析を行い予後予測因子の候補項目を同定した。P 値が 0.1 を下回った項目は病理学的奏功、pT, pN, NACRT 後の腸腰筋体積によるサルコペニア判定であった。その項目に対して多变量解析を行った結果、NACRT 後腸腰筋体積によるサルコペニア判定のみが有意な予後予測因子として同定された。

【結論】

腸腰筋体積によるサルコペニアの評価は、NACRT を受けた直腸癌患者の RFS の予測因子として、より客観的で正確であると言える。術後の腸腰筋体積は術前の体積よりも正確に予後を表す可能性がある。腸腰筋体積を用いて再発リスクのある患者を術前に認識できることは臨床上有用であり、また術前に栄養介入と運動療法を行うことで、そのような患者の予後を改善できるかもしれない。

本研究は、術前化学放射線療法（NACRT）後の直腸癌症例におけるサルコペニアの予後への影響を研究したものである。NACRT 後症例におけるサルコペニアの検討は従来行われておらず、初めての報告である。また腸腰筋体積によるサルコペニアの判定が、一般的に使用される腸腰筋断面積による判定よりも有用である可能性を示しており、予後予測因子としてサルコペニアとその評価方法について重要な知見を得たものとして、価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。