

主論文の要旨

**Impact of preoperative muscle mass and quality on
surgical outcomes in patients undergoing major
hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma**

肝門部領域胆管癌に対して大量肝切除を受けた患者に
おける術前の筋肉量と質が手術成績に与える影響

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

浅井 悠一

【緒言】

肝門部領域胆管癌の手術は、術後死亡率が高く、消化器外科手術の中で最も難易度が高いものの1つである。我々は以前に行った研究で、肝門部領域胆管癌手術において、術前の筋肉量が肝不全を含む術後合併症と全生存期間に有意に関連していたことを報告した。ただ、この研究では、サンプル数が少なく、筋肉の量と同様に重要と思われる筋肉の質についての評価はなされていなかった。また膵頭十二指腸切除術を受ける患者を対象にした他の研究では、術前の筋肉の質が、術中出血と術後合併症に有意な関連を示したと報告した。しかし同様の関連は、肝門部領域胆管癌手術においては、評価されていない。本研究では、肝門部領域胆管癌の手術を受ける患者を対象に、術前の筋肉の量と質が、術中出血や輸血、術後合併症発生、術後長期成績に及ぼす影響について多数の症例を用いて検討した。

【対象および方法】

2008年から2018年の間に胆管切除を伴う肝切除術を受けた肝門部領域胆管癌の患者456人を対象に、筋肉量の指標として総大腰筋面積(大腰筋指数: PMI)を、筋肉の質の指標として総大腰筋の平均CT値(大腰筋密度: PMD)を術前の第3腰椎レベルの単純CT画像を用いて測定した(Figure 1)。それぞれの指標を男女別に最低三分位数(低PMI群および低PMD群)と残り(正常PMI群および正常PMD群)の2群に分け、術前・術中因子および術後成績に対する影響を検討した。術中出血量は、体格差を考慮し、体重当たりの出血量(ml/kg)に補正した。

【結果】

PMIの中央値は、男性で707(614-807)mm²/m²、女性で521(453-608)mm²/m²であり(P<0.001)、PMDは、男性で42.9(38.9-46.5)HU、女性で37.7(33.5-41.5)HUであった(P<0.001)。年齢は、低PMI群および低PMD群で他の群に比べて有意に高かった(Table 1)。血液検査所見では、ヘモグロビンは、低PMI群で有意に低く、血清アルブミンは低PMI群および低PMD群で有意に低かった。一方、CRPは低PMI群および低PMD群で有意に高かった。スピアマンの相関分析では、PMI、PMDともにヘモグロビンおよび血清アルブミンと弱い正の相関があった(Figure 2)。

術中出血量は低PMI群で有意に多く(17.2ml/kg対21.3ml/kg、P=0.008)、術中輸血の割合は低PMI群(41%対22%、P<0.001)および低PMD群(35%対26%、P=0.041)で他の群に比べて有意に高かった。低PMI群と低PMD群では他の群に比べて、術後合併症の発生率が高率であった(Table 2)。

全生存期間は、低PMI群で正常PMI群と比較し有意に不良であった(中央値37.8か月対54.2か月、P=0.027)(Figure 3)。単変量解析では、PMI、術中出血量、血管合併切除の有無および病理学的因子(局所進展、リンパ節転移、遠隔転移、腫瘍遺残)が全生存期間と有意に関連していた(Table 3)。多変量解析では、病理学的因子とともに術中出血量が全生存期間の独立した予測因子であることが示された。

【考察】

本研究での主所見として、PMI と PMD は血清アルブミン、CRP と有意に関連していること、低 PMI と低 PMD は術中出血量および輸血の必要性、術後感染性合併症と関連していること、低 PMI は全生存率低下の危険因子の 1 つとして特定されたことが挙げられる。これらの結果は、肝門部領域胆管癌の術前に高い筋肉量と質を維持することの重要性を示唆している。体組成指数は、術前の患者の努力によって改善できる唯一の要因である可能性がある。実際、以前の研究では、プレハビリテーションプログラム(栄養療法と運動療法の組み合わせ)が、癌患者においても総筋肉量を増加させ、総体脂肪率を減少させた。また、プレハビリテーションは、血清アルブミンと予後栄養指数(PNI)に代表される栄養状態も改善させた。本研究の結果によれば、身体組成指数は、肝門部領域胆管癌手術患者の短期および長期成績に大きな影響を与える可能性があり、術前に理学療法士と協力してプレハビリテーションを積極的に推進することの重要性を示している。また、患者に運動を促すことは、患者の体組成指数の改善につながるだけでなく、術後の転帰を改善する可能性がある。

また、術中出血と同種異系輸血は、消化器外科手術の術後経過に影響を与える最も重要な要因の 1 つである。実際、術中出血量は、術後肝不全、術後胆汁漏、感染性合併症、肺炎、菌血症、腹水、胸水などの肝切除関連の主要な合併症のほとんどで有意に多かった (Figure S1)。術後合併症を減らすためには、術中出血量を可能な限り減らす努力をするべきであると考えられるが、他の様々な要因が術後成績に影響を与えることを考えると、それだけでは不十分かもしれない。

本研究では、筋肉量(PMI)や筋肉の質(PMD)などの患者の身体的要因は、術中出血量および輸血と密接に関連していた。また、低 PMI と低 PMD は、血清アルブミン低値と有意に関連していた。さらに、血清アルブミンは、術中出血量と強い負の相関を示した。出血には、血球成分の損失だけでなく、血清成分の損失も含まれており、血清アルブミンの低下は、膠質浸透圧の低下をもたらし、血清成分の損失を悪化させる。したがって、手術前の筋肉量と質、および血清アルブミンの改善は、術中出血量と術後合併症を減らす可能性がある。

また、本研究において、肝門部領域胆管癌の術後長期成績に影響を及ぼしたのは、PMD ではなく PMI であった。単変量解析において、PMI は、最も重要な予後因子である病理学的因子(局所進展、リンパ節転移、遠隔転移および腫瘍遺残)以外に全生存率低下の危険因子として同定された。多変量解析において、術中出血量は、全生存率低下の独立した危険因子として同定された (Table 3)。低 PMI は、肝門部領域胆管癌術後の全生存率低下と少なくとも間接的に関連していると考えられる。これらの背景にあるメカニズムは、本研究では明らかにされていないが、一つの推測として、低 PMI に関連する術中出血量の増加が、肝門部領域胆管癌術後患者の腫瘍免疫を低下させたということが挙げられる。また、肝門部領域胆管癌術後の長期成績には、PMI が PMD よりも重要であることも示唆している。ただ、PMI と PMD のいぎについてはまだ十分

に解明されておらず、今後の研究が必要である。

本研究にはいくつかの制限がある。まず、本研究は CT 画像を用いて体組成指数を評価した後ろ向き研究であり、生体電気インピーダンス分析など、他のモダリティを使用し、正確な体組成指数を評価していない。また、実際に体組成指数が肝門部領域胆管癌患者のプレハビリテーションによって改善できるのか、体組成指数の改善が術後合併症を減らし、術後の長期成績を改善できるかは、依然として不明であることも挙げられる。これは、将来的に多施設ランダム化比較試験によって明らかにされるべきである。

【結語】

低 PMI と低 PMD は、術中出血および輸血の必要性、術後感染性合併症と関連していた。また、PMI は術後長期生存に有意な影響を及ぼした。筋肉量と筋肉の質の改善は、肝門部領域胆管癌に対して大量肝切除を受ける患者の短期・長期成績の改善に寄与する可能性が示唆された。

Table 1. Association between the body composition indexes and preoperative variables (univariate analysis)

Variables	PMI			PMD		
	Normal (n=304)	Low (n=152)	<i>p</i> values	Normal (n=304)	Low (n=152)	<i>p</i> values
Age [years]	68 (61-73)	72 (65-77)	< 0.001	67 (60-73)	73 (67-78)	< 0.001
Male sex, n (%)	205 (67)	103 (68)	0.944	205 (67)	103 (68)	0.944
Preoperative cholangitis	51 (17)	22 (14)	0.527	52 (17)	21 (14)	0.367
Preoperative biliary drainage	264 (87)	135 (89)	0.548	262 (86)	137 (90)	0.230
Diabetes	25 (8)	12 (8)	0.345	21 (7)	16 (11)	0.267
Hemoglobin [g/dl]	12.0 (11.2-12.8)	11.2 (10.2-12.0)	< 0.001	11.8 (11.0-12.7)	11.8 (10.5-12.5)	0.088
Platelet count [$\times 10^4/\mu\text{L}$]	23.4 (18.4-28.9)	24.2 (20.0-29.9)	0.070	24.1 (18.8-29.5)	22.8 (19.2-28.3)	0.462
Lymphocyte count [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	1.3 (1.0-1.7)	1.3 (1.0-1.6)	0.885	1.3 (1.0-1.7)	1.3 (1.0-1.7)	0.763
Serum albumin [g/dl]	3.6 (3.4-4.0)	3.4 (3.1-3.7)	< 0.001	3.6 (3.3-3.9)	3.5 (3.1-3.8)	0.002
C reactive protein [mg/dl]	0.20 (0.08-0.59)	0.32 (0.12-1.09)	0.003	0.20 (0.09-0.68)	0.31 (0.11-0.88)	0.046
PT-INR	1.00 (0.96-1.05)	1.01 (0.96-1.07)	0.127	1.00 (0.96-1.05)	1.01 (0.97-1.06)	0.015
ICG-K	0.159 (0.141-0.178)	0.158 (0.136-0.174)	0.351	0.162 (0.141-0.181)	0.156 (0.136-0.173)	0.047
ICG R15 [%]	9.2 (6.9-12.1)	9.3 (6.8-13.1)	0.945	8.9 (6.5-12.3)	9.7 (7.4-12.4)	0.062

Continuous variables are expressed as median (interquartile range)

PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; ICG-K, plasma clearance rate of indocyanine green; ICG R15, plasma retention rate of indocyanine green at 15 min; PMI, psoas muscle mass index; PMD, psoas muscle density. Bold $p < 0.050$

Table 2. Association between the body composition indexes and intra- and postoperative outcomes

Variables	PMI			PMD		
	Normal (n=304)	Low (n=152)	<i>p</i> values	Normal (n=304)	Low (n=152)	<i>p</i> values
Resected Couinaud's section ≥ 3 , n (%)	114 (38)	60 (39)	0.683	124 (41)	50 (33)	0.102
Combined vascular resection, n (%)	116 (38)	67 (44)	0.224	123 (40)	60 (39)	0.839
Operation time [min]	544 (485-624)	555 (482-644)	0.406	546 (484-628)	555 (482-640)	0.249
Adjusted IBL [ml/kg]	17.2 (12.4-26.8)	21.3 (13.8-29.5)	0.008	17.9 (12.4-27.3)	18.9 (13.3-28.7)	0.248
Allogeneic blood transfusion, n (%)	68 (22)	63 (41)	<0.001	78 (26)	53 (35)	0.041
Complications Clavien-Dindo ≥ 3 , n (%)	149 (49)	68 (45)	0.389	133 (44)	84 (55)	0.020
PHLF (\geq grade B), n (%)	49 (16)	32 (21)	0.194	48 (16)	33 (22)	0.119
PHBL (\geq grade B), n (%)	82 (27)	36 (24)	0.450	79 (26)	39 (26)	0.940
Maximum total bilirubin [mg/dl]	2.5 (1.8-3.8)	2.9 (1.6-4.4)	0.877	2.5 (1.7-3.8)	2.7 (1.7-4.4)	0.317
All infectious complications, n (%)	93 (31)	50 (33)	0.618	80 (26)	63 (41)	0.001
Wound infection, n (%)	22 (7)	13 (9)	0.619	19 (6)	16 (11)	0.106
Intra-abdominal abscess, n (%)	76 (25)	41 (27)	0.649	67 (22)	50 (33)	0.012
Pneumonia, n (%)	5 (2)	2 (1)	0.788	2 (1)	5 (3)	0.031
Bacteremia, n (%)	9 (3)	12 (8)	0.018	10 (3)	11 (7)	0.058
Ascites, n (%)	20 (7)	25 (16)	<0.001	29 (10)	16 (11)	0.739
Pleural effusion, n (%)	20 (7)	12 (8)	0.604	21 (7)	11 (7)	0.897
Mortality associated with surgery, n (%)	6 (2)	3 (2)	1.000	4 (1)	5 (3)	0.153
Postoperative hospital stay [days]	24 (17-34)	26 (19-38)	0.032	23 (17-34)	28 (19-37)	0.003

Continuous variables are expressed as median (interquartile range).

Adjusted IBL [kg/ml]; intraoperative blood loss (IBL, ml) per body weight (kg)

PBL, proportional blood loss; PHLF, posthepatectomy liver failure; PHBL, posthepatectomy bile leakage; PMI, psoas muscle index; PMD, psoas muscle de

Table 3. Univariate and multivariate analyses of survival in patients with perihilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection

Variables	Univariate*			Multivariate**	
	n (%)	Median survival time (months)	p values	Hazard ratio [95% CI]	p values
Preoperative variables					
Age [years]					
> 70	199 (44)	46.5	0.132		
≤ 70	257 (66)	48.4			
Sex					
Male	308 (68)	43.9	0.120		
Female	148 (32)	55.6			
Serum albumin [g/dl]					
<3.5	183 (40)	42.8	0.069		
≥3.6	273 (60)	54.2			
PMI					
Low (lowest tertile)	152 (33)	37.8	0.027	1.27 [0.97-1.66]	0.077
Normal (others)	304 (67)	54.2		1.00 (reference)	
PMD					
Low (lowest tertile)	152 (33)	41.3	0.729		
Normal (others)	304 (67)	50.2			
Intraoperative variables					
Adjusted IBL [ml/kg]					
>22	178 (39)	36.9	0.002	1.33 [1.02-1.73]	0.036
≤22	278 (61)	61.6		1.00 (reference)	
Combined vascular resection					
Yes	183 (40)	35.8	<0.001	0.96 [0.71-1.31]	0.819
No	273 (60)	53.7		1.00 (reference)	
Pathological variables					
Pathological T category#					
pT4	217 (48)	30.9	<0.001	1.56 [1.10-2.20]	0.013
pT1-3	239 (52)	91.5		1.00 (reference)	
Lymph node metastasis					
Yes	201 (44)	29.9	<0.001	2.10 [1.57-2.81]	<0.001
No	255 (56)	105.0		1.00 (reference)	
Distant metastasis					
Yes	53 (12)	21.3	<0.001	1.77 [1.24-2.54]	0.002
No	403 (88)	58.8		1.00 (reference)	
Pathological residual tumor					
Yes	104 (23)	25.6	<0.001	1.67 [1.24-2.56]	<0.001
No	352 (77)	61.6		1.00 (reference)	

Adjusted IBL [kg/ml]; intraoperative blood loss (IBL, ml) per body weight (kg)

PMI, psoas muscle mass index; PMD, psoas muscle density; CI, confidence interval. Bold p<0.050. #According to the seventh edition of the AJCC staging manual. *Log-rank test, **Cox proportional hazard model.

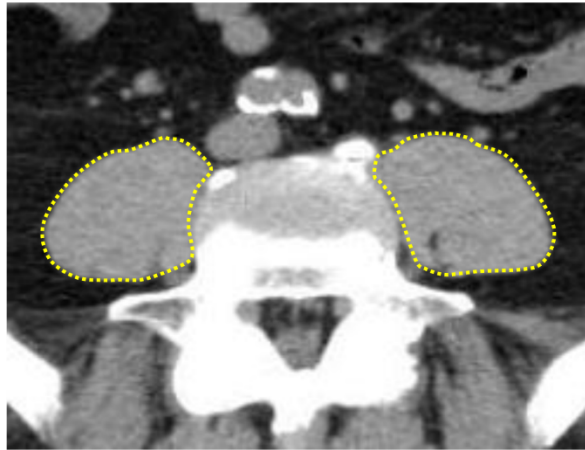
Supplementary table 1. Association between postoperative complications and intraoperative blood loss

	No. of patients (%)	Adjusted IBL [ml/kg] (IQR)	<i>p</i> values
Complications Clavien-Dindo ≥ 3			
Absent	239 (52)	17.4 (12.1-26.7)	0.017
Present	217 (48)	19.8 (13.7-29.2)	
PHLF			
Absent	375 (82)	16.8 (12.0-25.6)	<0.001
Present	81 (18)	27.9 (21.0-45.9)	
PHBL			
Absent	338 (74)	17.7 (12.5-26.8)	0.034
Present	118 (26)	20.0 (13.8-30.4)	
Infectious complications			
Absent	313 (69)	17.7 (12.6-26.4)	0.021
Present	143 (31)	20.7 (13.0-30.9)	
Wound infection			
Absent	421 (92)	18.0 (12.7-27.3)	0.229
Present	35 (8)	19.8 (13.2-29.2)	
Intra-abdominal abscess			
Absent	339 (74)	17.8 (12.6-26.7)	0.138
Present	117 (26)	19.8 (12.9-30.6)	
Pneumonia			
Absent	449 (98)	18.1 (12.6-27.3)	0.008
Present	7 (2)	31.4 (26.8-37.8)	
Bacteremia			
Absent	435 (95)	18.0 (12.6-27.3)	0.031
Present	21 (5)	24.5 (16.0-47.6)	
Ascites			
Absent	411 (90)	17.7 (12.5-26.8)	0.010
Present	45 (10)	23.1 (16.7-30.2)	
Pleural effusion			
Absent	424 (93)	18.1 (12.5-27.6)	0.048
Present	32 (7)	22.7 (15.8-35.8)	
Mortality associated with surgery			
Absent	447 (98)	18.1 (12.6-27.3)	0.023
Present	9 (2)	28.7 (21.1-34.6)	

Adjusted IBL [kg/ml]; intraoperative blood loss (IBL, ml) per body weight (kg)

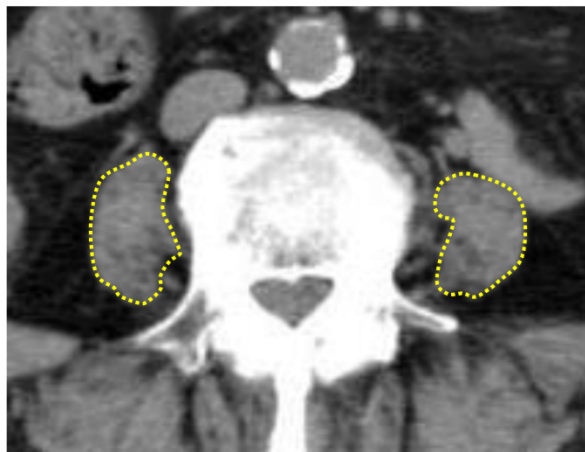
IQR, interquartile range; PHLF, posthepatectomy live failure; PHBL posthepatectomy bile leakage. Bold, $p < 0.050$

A.



57 y.o. Male
Height; 1.68 m
Body weight; 81 kg
TPA=2799 mm²
PMI=992 mm²/m²
PMD= 63.4 HU

B.



71 y.o. Female
Height; 1.54 m
Body weight; 52 kg
TPA=925 mm²
PMI=390 mm²/m²
PMD= 6.5 HU

Figure 1

Representative images of computed tomography scans at the third vertebra and measurements of body composition indices.

(A) A 57-year-old male.

(B) A 71-year-old female.

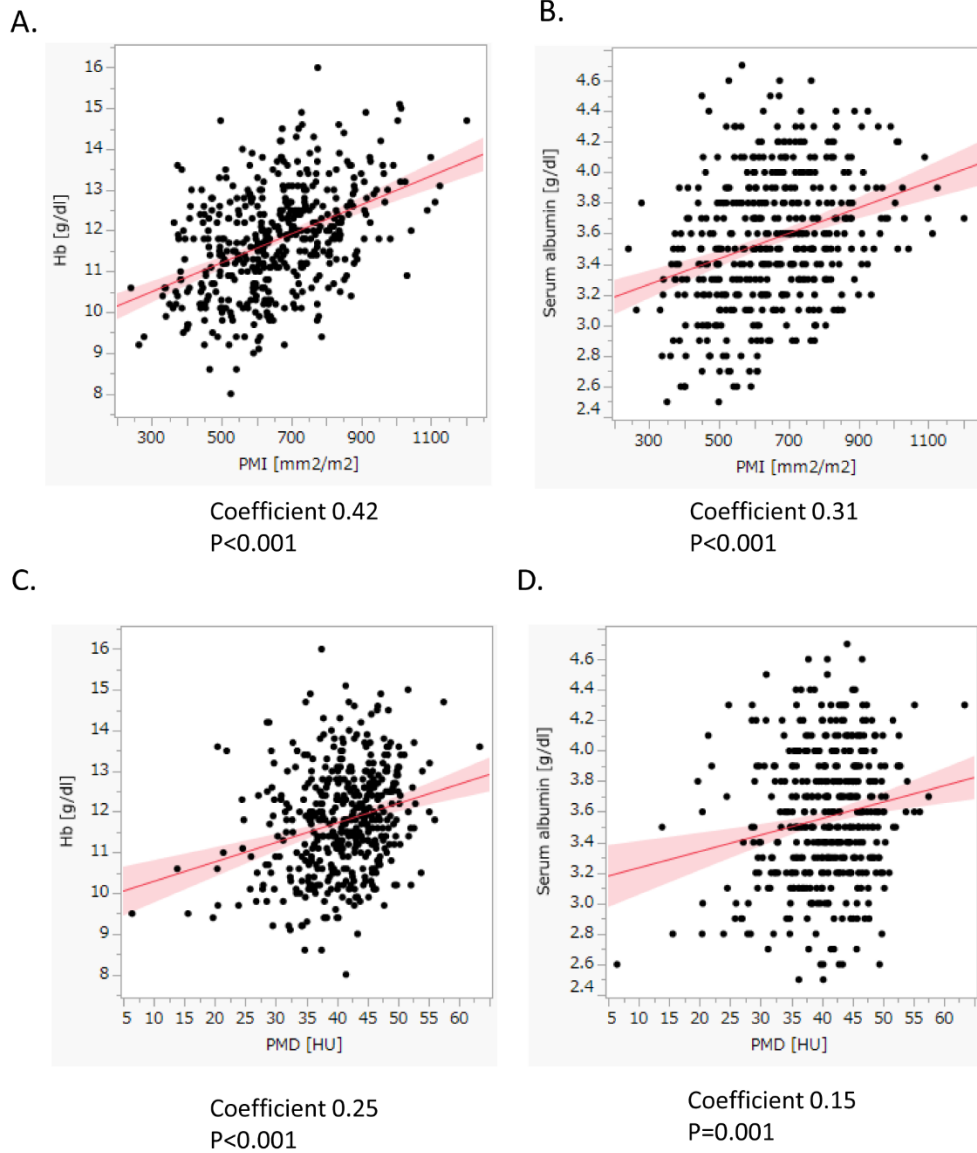


Figure 2

The correlations between the body composition indices and laboratory tests.

(A) Psoas muscle intensity (PMI) vs. hemoglobin (Hb)

(B) PMI vs. serum albumin.

(C) Psoas muscle density (PMD) vs. Hb

(D) PMD vs. serum albumin.

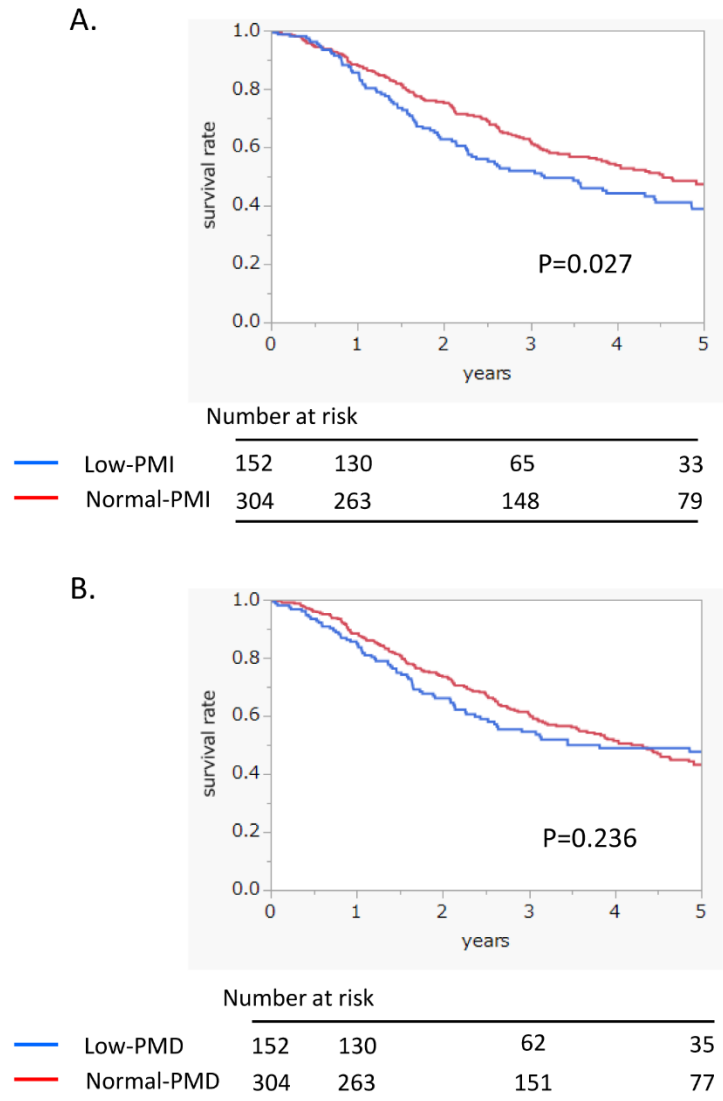


Figure 3

(A) Overall survival according to the psoas muscle index (PMI).

(B) Overall survival according to the psoas muscle density (PMD).

P values were calculated using the log-rank test.