

主論文の要約

**Risk Factors for Muscle Loss During Neoadjuvant
Therapy for Esophageal Cancer**

〔食道癌術前補助療法中における筋肉減少の危険因子に関する検討〕

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)

清水 大輔

【緒言】

食道癌は、世界の癌関連死亡原因の第6位であり、予後不良な癌の一つである。進行食道癌の治療においては、化学療法や化学放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)などの術前補助療法とそれに続く手術が標準治療となっている。これらの集学的治療により、食道癌の予後は改善されてきた。一方、術前補助療法により誘発される骨格筋の減少は予後不良と相関することが、これまでに報告されている。しかし、この骨格筋減少の原因については殆ど知られていない。このため、食道癌患者に対する術前補助療法中の骨格筋減少につながる危険因子を明らかにする目的で、この観察研究を行った。

【対象及び方法】

対象患者

今回我々は、2009年1月から2020年10月までに、名古屋大学医学部附属病院で術前補助療法と食道切除術を施行した食道癌患者132名を研究対象とした(Figure 1)。

補助療法

術前補助療法として、3週おき計2回のCF療法(シスプラチン+5-フルオロウラシル)、3週おき計3回のDCF療法(ドセタキセル+シスプラチン+5-フルオロウラシル)、4週おき計2回のCF療法と放射線の併用療法(CRT)のいずれかが用いられた。

術前CF療法の有用性を示したランダム化比較試験(JCOG9907)の結果のもと、2009年1月～2017年10月まではCFを標準レジメンとして使用した。また同時期に、高度局所進行癌に対してはCRTを実施した。この2つのレジメンに加え、2017年11月からは選択基準を満たした患者には当院臨床試験としてDCFを投与し、満たさなかった患者にはこれまで通り、CFを実施した。

骨格筋の測定

第3腰椎(L3)レベルでのCT冠状断で、両側大腰筋面積をSYNAPSE VINCENTソフトウェアを使用して測定し、術前治療前から治療後への大腰筋減少率(psoas muscle loss: PML(%))を算出した。全患者を、大腰筋減少が5%以上の高PML群と5%未満の低PML群に分けた。

【結果】

132名の患者のうち、97名(73.5%)が術前補助化学療法を受け、35名(26.5%)が術前CRTを受けた。また、化学療法のレジメンは132例中113例(85.6%)に対しCFを、19例(14.4%)に対しDCFが施行された(Table 1)。

PMLは、全集団において中央値5.30%(範囲=-9.03 - 27.28)、女性では中央値4.59%(範囲=-6.34 - 21.28)、男性では中央値5.45%(範囲=-9.03 - 27.28)で観察された(Figure 2)。

68名の患者が高PML群に、64名の患者が低PML群に分類された(Table 2)。高PML群は低PML群に比べ3年全生存率が有意に低かった(56.9%対79.1%、 $p = 0.034$)

(Figure3)。

補助療法中の大腰筋減少に寄与するリスク因子について、ロジスティック回帰を用いて検討した (Table 3)。多変量解析の結果、大腰筋減少と関連する独立した危険因子は、年齢 70 歳以上 (オッズ比 2.43、 $p=0.022$)、DCF による治療 (オッズ比 3.47、 $p=0.034$)、術前補助療法への反応不良 (オッズ比 2.68、 $p=0.028$) であった。

【考察】

食道癌患者は、疾患に関連した代謝異常と食事摂取量の減少のため、筋肉量が減少しやすい事が知られている。また、術前補助療法は栄養状態や筋肉量に影響を及ぼす事も知られている。そのため、これまでに食道癌術前補助療法中の骨格筋減少は、術後の短期・長期予後に相関すると複数の報告がされてきた。本研究でも、補助療法中の大腰筋減少は全生存率の悪化と相関することが証明された。

補助療法中に骨格筋減少を引き起こす原因はいまだ明らかにされていない。本研究では、CF と DCF の両方が筋肉量を減少させたが、DCF は CF より多くの大腰筋減少を引き起こす傾向があり、多変量解析でも独立した危険因子であった。即ち、DCF は抗腫瘍効果が強い一方で、重篤な有害事象を引き起こす可能性が考えられる。しかしながら DCF は、術前補助療法として、CF・DCF・CRT を比較した第Ⅲ相ランダム化比較試験 (JCOG1109 : NExT 試験) にて、局所進行食道癌に対する有効性・安全性が確認され有望なレジメンとして支持を得ている。しかし、本研究では、DCF は骨格筋減少の独立した危険因子であり、高 PML 群の全生存率は低 PML 群より短いことが明らかになった。したがって、DCF レジメンを使用する場合は、患者の状態を注意深く観察し、筋肉量を維持するための介入を行う必要がある。

【結論】

以上の結果により、DCF を投与された食道癌患者は、術前補助療法中に骨格筋を減少させることが明らかになった。食道癌患者に対する術前補助療法としての DCF は高い有効性がすでに証明されているため、適応のある患者では使用が推奨されるが、骨格筋の減少への対策が必要である。

Table 1. 132 患者の臨床病理学的特徴

Characteristics	
Age (range), years	68 (41-83)
Gender	
Female	18 (13.6%)
Male	114 (86.4%)
Clinical stage	
cStage I	10 (7.6%)
cStage II	35 (26.5%)
cStage III	72 (54.5%)
cStage IV	15 (11.4%)
Pretherapeutic nutritional parameters	
Albumin (range), g/dl	3.80 (2.60-4.90)
Neutrophile-lymphocyte ratio (range)	2.56 (0.60-8.58)
Prognostic nutritional index (range)	45.00 (31.00-62.00)
Body mass index (range), kg/m ²	20.52 (14.25-49.08)
Psoas muscle index	
Female (range), cm ² /m ²	5.58 (3.53-7.58)
Male (range), cm ² /m ²	6.89 (4.35-11.05)
Neoadjuvant therapy	
Chemotherapy	97 (73.5%)
Chemoradiotherapy	35 (26.5%)
Chemotherapy regimen	
CF	113 (85.6%)
DCF	19 (14.4%)
Histology	
Squamous cell carcinoma	128 (97.0%)
Adenocarcinoma	1 (0.8%)
Adenosquamous cell carcinoma	2 (1.5%)
Small cell carcinoma	1 (0.8%)
Pathological stage	
ypStage 0	19 (14.4%)
ypStage I	17 (12.9%)
ypStage II	37 (28.0%)
ypStage III	47 (35.6%)
ypStageIV	12 (9.1%)

Data are presented as *n* (%) or median (range). CF: combination of cisplatin and 5-fluorouracil, DCF: combination of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil.

Table 2. 高 PML 群・低 PML 群の特徴

	Overall (n=132)	low-PML (PML <5%) (n=64)	high-PML (PML ≥5%) (n=68)	p-Value
Age				0.020
<70 years	75	43 (67.2%)	32 (47.1%)	
≥70 years	57	21 (32.8%)	36 (52.9%)	
Gender				0.249
Female	18	11 (17.2%)	7 (10.3%)	
Male	114	53 (82.8%)	61 (89.7%)	
Body mass index				0.218
≥22 kg/m ²	44	18 (28.1%)	26 (38.2%)	
<22 kg/m ²	88	46 (71.9%)	42 (61.8%)	
Chemotherapy regimen				0.111
CF	113	58 (90.6%)	55 (80.9%)	
DCF	19	6 (9.4%)	13 (19.1%)	
Neoadjuvant therapy				0.990
Chemotherapy	97	47 (73.4%)	50 (73.5%)	
Chemoradiotherapy	35	17 (26.6%)	18 (26.5%)	
Preoperative response evaluation				0.089
CR or PR	94	50 (78.1%)	44 (64.7%)	
SD or PD	38	14 (21.9%)	24 (35.3%)	

PML: psoas muscle loss, CF: combination of cisplatin and 5-fluorouracil, DCF: combination of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease.

Table 3. 大腰筋減少に関する多変量解析

	Odds ratio (95% CI)	p-Value
Age ≥70 years	2.43 (1.14-5.18)	0.022
Gender (Male)	1.19 (0.41-3.48)	0.746
BMI ≥22 kg/m ²	1.81 (0.82-3.99)	0.145
Chemotherapy regimen (DCF)	3.47 (1.10-10.97)	0.034
Radiotherapy	1.55 (0.63-3.84)	0.340
Preoperative response evaluation (SD or PD)	2.68 (1.12-6.45)	0.028

BMI: body mass index, DCF: combination of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil, SD: stable disease, PD: progressive disease. p-Values <0.05 are shown in bold.

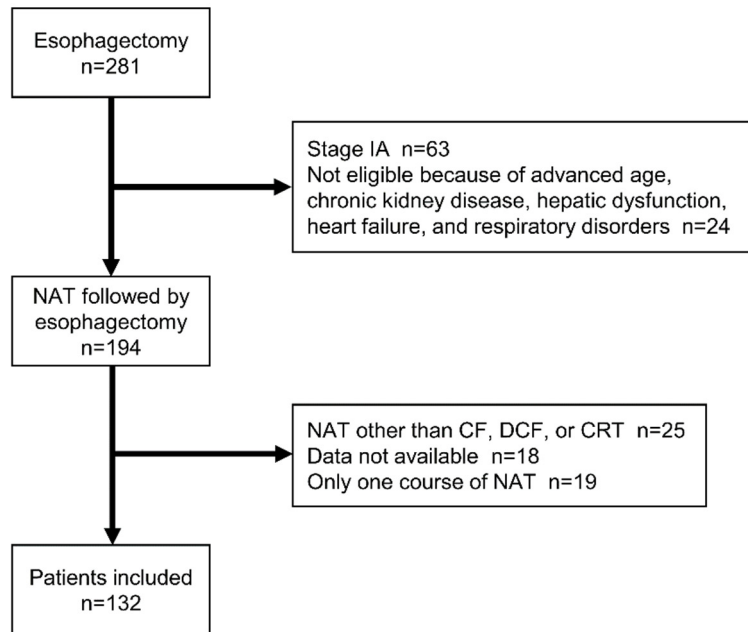


Figure 1. 対象患者・除外患者のフローチャート。

NAT: neoadjuvant therapy, CF: combination of cisplatin and 5-fluorouracil, DCF: combination of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil, CRT: chemoradiotherapy.

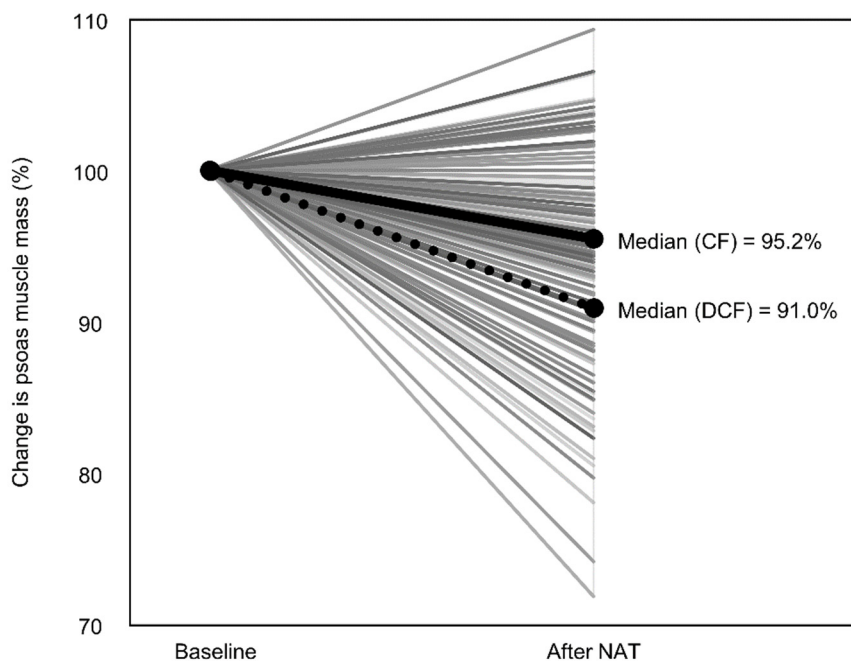


Figure 2. 術前補助療法（NAT: neoadjuvant therapy）中の大腰筋量の変化。

CF: combination of cisplatin and 5-fluorouracil, DCF: combination of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil.

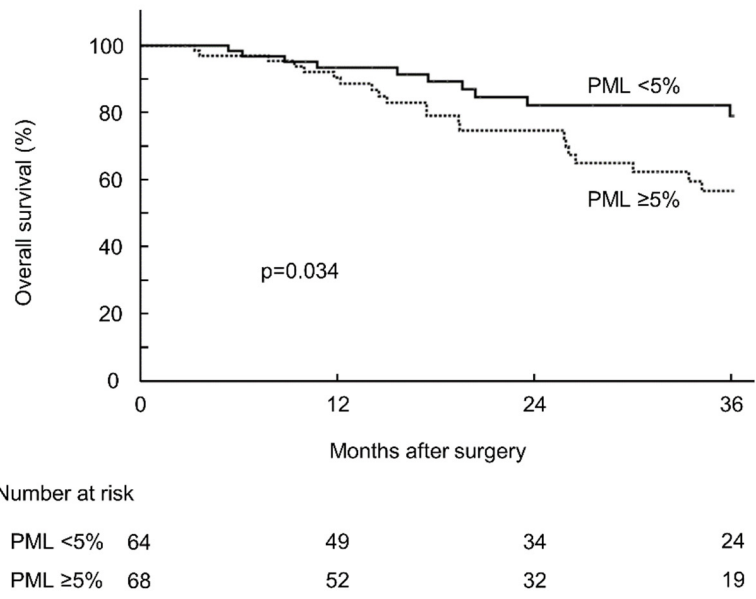


Figure 3. 高 PML 群と低 PML 群の全生存率の比較。PML, psoas muscle loss.