

主論文の要旨

Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric cancer

〔 化学療法を受ける進行再発胃癌患者において
CT上の筋肉低濃度は予後不良因子である 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態外科学講座 消化器外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

林 直美

【背景】

筋肉量やその質の評価をがん患者の予後や治療効果の予測因子としてがん治療のマネージメントに用いる手法が多く報告されている。最近では、筋肉量 (Skeletal muscle index : SMI) だけでなく、CT 上の筋肉の濃度 (Skeletal muscle density : SMD) と SMI とを合わせてその臨床的意義を評価する研究が報告されている。SMD は、筋肉内の脂肪含有量を反映しているため、CT 値が低いほど筋力が弱い。低 SMD と低 SMI は、それぞれ膵がんや腎がんなどで予後不良因子であるとの報告があるが、胃がん患者では未だ報告はない。胃がん患者では胃切除による栄養障害の影響が大きいため SMD や SMI のもつ臨床的意義が他がん種とは異なる可能性がある。また、進行再発胃がんでは化学療法が唯一の治療法であり、予後や有害事象の程度を治療開始前に予測することは治療方針を決定するうえで重要である。そこで、1 次化学療法を受ける進行再発胃がん患者を対象に、治療前の SMD および SMI と予後との関連を後方視的に評価する研究を立案した。

【方法】

2009 年から 2014 年までの間、名大病院で 1 次化学療法として S-1+シスプラチン療法を行った患者 53 例を対象とした (Table 1)。市販ソフトである Slice-O-Matic[®] を用いて腹部 CT 上第 3 腰椎レベルで -29~+150 (HU) を示す部位を筋肉として同定し、SMD および SMI を測定した (Figure 1)。海外で行われた大規模研究から導き出されたカットオフ値を閾値として用いて (Table I)、SMD および SMI をそれぞれ低/正常の 2 群に分け、全生存期間 (Overall survival : OS)、無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS)、奏効率を比較した。また、SMD、SMI、性別、Performance status (PS)、年齢、遠隔転移臓器個数、化学療法の奏効率の 7 因子を用い、比例 Cox ハザードモデルから予後に対するリスク因子を抽出した。統計学的解析は JMP を用い P<0.05 を有意差ありとした。

【結果】

SMD 中央値は 36.8 HU (範囲 19.5-59.3 HU)、SMI は 39.8 cm²/m² (範囲 23.7-60.0 cm²/m²) であった。31 例 (58.5 %) が低 SMD (30.8 HU, 19.5-40.9) であり、37 例 (69.8 %) が低 SMI (36.1cm²/m², 23.7-52.7) と判定された。化学療法前に胃切除が行われた 34 例 (64.1%) では、低/正常 SMD および低/正常 SMI 群間でそれぞれの分布に差は認めなかった (Table II)。低/正常 SMD および低/正常 SMI 群間において S-1 またはシスプラチンの治療強度に差は認めなかった。全 53 例の OS 中央値は 11.7 ヶ月 (95%CI : 8.2-13.2 ヶ月) であった。低 SMD 群では正常 SMD 群と比較して有意に OS が短かった (8.9 ヶ月 v.s. 12.8 ヶ月、P=0.03) (Figure 2A、2B)。低/正常 SMI 群間では OS に有意差を認めなかった (11.1 ヶ月 v.s. 14.3 ヶ月、P=0.18)。PFS 中央値は低/正常 SMD 群間および低/正常 SMI 群間においてそれぞれ有意差を認めなかった (Figure 3A 3B)。全 53 例の奏効率は 26.4% であった。低 SMI 群では正常 SMI 群と比

較して奏効率が低い傾向であったが (18.9 % v.s. 43.5 %, P=0.06)、低/正常 SMD 群間では有意差を認めなかった。OS に対する多変量解析では、低 SMD (ハザード比 2.72、95%CI : 1.32-5.82、P<0.01)、PS2 (ハザード比 3.25、95%CI : 1.21-7.88、P=0.02)、2 臓器以上の遠隔転移(ハザード比 2.48、95%CI : 1.13-5.55、P=0.03)、奏効度 NC 以下(ハザード比 4.25、95%CI : 1.65-11.6、P<0.01)が有意なリスク因子として抽出された (Table III)。

【考察】

進行再発胃癌患者において、筋肉内脂肪含有量の指標である SMD と予後との関連を示した最初の報告である。すなわち筋肉内脂肪量が多い患者 (低 SMD 群) では正常 SMD 群と比較して化学療法後の OS が短かった。一方、本研究では SMI では予後との関連が認められず、他がん種における報告と異なった。SMI ではなく SMD のみが予後因子となった理由として、筋肉内脂肪量の増加は筋肉量の低下に先行するため、化学療法を受ける比較的状态の良好な患者の多くが、SMI の低下が起こる前で SMD のみが低下した時期であった可能性が考えられる。さらに、胃切除による栄養障害のために病期進行と無関係に筋肉量が低下するため、影響を受けやすい SMI とは関連を認めなかった可能性が考えられる。他がん種では、SMI と重篤な有害事象の発生率、PFS や奏効率との関連が報告されており、その理由の 1 つとして、SMI が低いほど重篤な有害事象が発生しやすいため抗がん薬の減量が必要となり、結果的に予後不良となると考えられている。本研究においても、統計学的には有意差を認めなかったが、低 SMI 群で奏効率が低い傾向を認めた。SMD および SMI のカットオフ値はさまざまなものが提案されているが、アジア人を対象とする基準はなく、未だ十分なコンセンサスが得られていない。本研究では海外の大規模研究から導き出された SMD および SMI のカットオフ値を用いたが、この点は本研究の限界の 1 つである。

【結語】

化学療法を受ける進行再発胃癌患者において、CT 値で評価した筋肉内脂肪含有量の増加は有意な予後不良予測因子であった。