

主論文の要旨

Clinical impact of sarcopenia on prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study

膵癌におけるサルコペニアの臨床的意義に関する検討：
後向きコホート研究

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 消化器外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

二宮 豪

【背景】

膵癌はヨーロッパや米国において癌による死亡原因の第4位であることが知られている。根治切除後の5年生存率は約20%以下であると報告されており、予後不良の疾患である。予後改善のために様々な治療が行われているが、効果的な治療戦略はいまだ確立されていない。

過去に様々な膵癌における予後予測因子が紹介された。消化器癌において、筋肉量の低下であるサルコペニアが、独立した予後不良因子と報告されている。膵癌においても、術前のサルコペニアや、内臓脂肪量の低下が予後因子の一つとする報告がなされている。

【目的】

膵癌切除症例における術前 CT 画像から得られた骨格筋量、脂肪量や Body Mass Index (BMI) などの身体パラメーターと、膵癌の臨床病理学的因子・予後との相関を検討した。

【方法】

2005～2014年までに、当科にて外科的切除を施行した265例の膵癌患者を対象とした。術前化学放射線療法施行症例は除外した。術後平均フォローアップ期間は16.3ヶ月で、173例の患者は術後補助療法（ゲムシタビン±S-1もしくはS-1単剤療法）が施行された。術後は腫瘍マーカー計測、半年ごとのCT撮影を行い、再発の有無の評価を行なった。

術前30日以内に撮影されたCT画像の第3腰椎レベルにおける骨格筋面積、内臓脂肪面積（VFA）を富士フィルムのSYNAPSE VINCENT software version 4.0を用いて、それぞれ測定した。計測された骨格筋を身長で除し、骨格筋指数（SMI）を算出した。SMIのカットオフ値は既存の報告と同じ男性43.75 cm²/m²と女性38.5 cm²/m²を用いた。VFAのカットオフ値は既存の報告と同じ男性103 cm²と女性69.0 cm²を用いた。

【結果】

症例の平均年齢は65.4歳で、男女比は164（62%）：101（38%）と男性が多かった。腫瘍占拠部位は198例が膵頭部に位置しており、腫瘍径は75%の症例で2cm以上であった。また、病理組織診断では62.6%の症例で所属リンパ節転移陽性であった。門脈浸潤は40%の症例に認め、145例（54.7%）の症例でClavien-Dindo II以上の合併症を認めた。術後90日以内の死亡は認めなかった。BMI別に検討すると、SMIとVFAはともにBMI<22群よりBMI≥22群の方がそれぞれ有意に高値であった。測定したSMIは平均で40.2 cm²/m²であった。男女間では有意に男性が高値であった（43.6 vs. 34.6 cm²/m², P<0.001）。測定したVFAは男女間では有意に男性が高値であった（105.3 vs. 71.9 cm², P<0.001;Table1）。

265例中、SMIによって定義されたサルコペニア症例は170例（64.2%）であった。

サルコペニア群と非サルコペニア群を比較すると、BMI (20.6 vs. 23.4 kg/m², P < 0.001)、SMI (36.0 vs. 47.6 cm²/m², P < 0.001)、VFA (82.7 vs. 111.1 cm², P < 0.001)、fat mass (以下 FM) index (2.8 vs. 3.3 kg/m², P = 0.006) はサルコペニア群で有意に低値であった (Table 2)。低 VFA 群は高 VFA 群に比し、BMI (19.9 vs. 23.6 kg/m², P < 0.001)、手術時間 (402 vs. 443 分, P = 0.006)、出血量 (929 vs. 1247 ml, P = 0.006) において、有意差を認めた。高 VFA 群では郭清リンパ節個数が有意に少なく (29.6 vs. 24.3 個, P = 0.006)、術後合併症が有意に多かった (65.8 vs. 45.7%, P < 0.001) (Table 3)。また、BMI のカットオフ値を 22 に設定した比較では、高 BMI 群で SMI、VFA、FM index が有意に高値であった (43.6 vs. 37.6, P < 0.001, 133.9 vs. 62.8, P < 0.001, 4.1 vs. 2.1, P < 0.001)。また、術後合併症も高 BMI 群が有意に多かった (50.5 vs. 28.1%, P < 0.001) (Table 4)。

SMI と VFA のそれぞれの 2 群間において、生存期間中央値 (MST) に有意差を認めなかった (Fig. 1)。

サブグループ解析において、BMI ≥ 22 のサルコペニア群は有意に予後不良であった (MST: 19.2 vs. 35.4 ヶ月, P = 0.025)。また、術後補助療法を受けていないサルコペニア群も、有意に予後不良であった (5 年生存率: 0 vs. 68.3 %, P = 0.003) (Fig. 2)。一方、年齢による比較では、65 歳をカットオフとした高齢者群と非高齢者群間の 2 群間では MST に有意差を認めなかった (Fig. 3)。BMI ≥ 22 群においては腫瘍径、病理学的剥離断端陽性、サルコペニアが独立した予後不良因子であった (Table 5)。

【考察】

1988 年、Irwin Rosenberg は人間の老化に伴う重大な変化は、体力や機能の低下を導く大幅な骨格筋量の低下であり、これを「サルコペニア」(ギリシャ語で筋肉を意味する「sarx」と喪失を意味する「penia」と提案した。サルコペニアはその後、加齢以外の要因によるものも注目され、日常生活の活動能力の低下や死亡リスクと相関するために重要視されるようになった。また、サルコペニアの中でも肥満を伴うと予後が悪いと報告されている。我々の検討では切除腫瘍における SMI の計測が、予後予測の臨床的なツールとして有用であると考えられた。

サルコペニアの分子機序の詳細は明らかにされていない。しかし、脂肪量の増加に加え、筋肉量の減少や筋力の低下が生命予後に影響するとされている。そのため、術前からの栄養介入や筋力維持を保つことにより、筋肉量減少を予防する事が、予後改善につながる可能性がある。

筋肉量の測定方法には、CT、MRI および二重エネルギー X 線吸収測定法によるものがあり、臨床研究における評価法がある。欧米の報告によると、SMI のカットオフ値は男性 52.4 cm²/m²、女性 38.5 cm²/m² と本研究とは異なる設定も散見される。人種間では体型も異なることから、人種、疾患などの特異的なカットオフ値が設定されることが望ましい。また、本研究では術前の筋力測定はなされておらず、周術期筋肉量の変化や、筋力を評価する事が必要であり、これらの点が今後の研究課題と考えられる。

【結語】

膀胱癌症例における術前 CT の骨格筋量を計測により、サルコペニアを評価することは簡便であり、BMI \geq 22 のサルコペニアは、予後不良因子となりうる。