



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第2024号
学位記番号	第1429号
氏名	佐藤 怜央
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	<p>Clinical impact of skeletal muscle mass change during the neoadjuvant chemotherapy period in patients with gastric cancer: An ancillary study of JCOG1002 (進行胃癌患者における術前化学療法期間中の骨格筋量変化による臨床的影響: JCOG1002 試験の附随研究)</p> <p>World Journal of Surgery, Published online 18 December, 2023</p>
論文審査担当者	<p>主査: 片岡 洋望 副査: 村上 英樹, 河合 憲康</p>

## 論文内容の要旨

**【背景と目的】**サルコペニアは骨格筋量の喪失、筋力低下、身体機能低下で定義される。種々の悪性腫瘍患者においてサルコペニアの存在は予後不良因子であるとともに術後合併症発生リスク因子とされる。局所進行胃癌患者では機械的通過障害による経口摂取量の制限や代謝異常を要因とする食欲不振・悪液質症候群の頻度が高く、サルコペニア有病率は7-70%とされる。

胃癌に対する術前補助化学療法（NAC）は欧州では標準治療であり、近年東アジアにおいても有用性が示された有望な治療法である。一方で、化学療法の毒性により経口摂取量減少や身体活動低下が惹起され、骨格筋量減少につながる可能性がある。したがって胃癌患者のNAC期間中に起こる体組成の変化は懸念すべき課題であるが、この点に着目した研究は少ない。

本研究は、局所進行胃癌に対するNAC期間中に起こる骨格筋量変化割合を主要評価項目とした後ろ向きコホート研究である。骨格筋量変化割合と臨床的・腫瘍学的アウトカムとの関連を副次的評価項目とした。本研究には多施設共同前向き試験であるJCOG1002試験（高度リンパ節転移を伴う局所進行胃癌に対するNACの第II相試験）のデータを用いた。

**【対象と方法】**JCOG1002試験の登録患者のうち、術前DCS（ドセタキセル + シスプラチン + S-1）療法後に手術を施行した50名を対象とした。骨格筋量の測定にはNACの前後で撮像されたCT画像を用いた。第3腰椎レベルにおける体幹部骨格筋の断面積を計測し、NAC前後での変化を骨格筋量変化割合（%SMC）として算出した。

骨格筋量減少に影響を与える臨床病理学的背景因子について検討した。また、臨床的アウトカム（①NACのコンプライアンス、②NACの治療効果、③術後合併症発生割合、④術後補助化学療法完遂割合）に影響を与える%SMC値を検討した。さらに骨格筋量減少による生存転帰への影響について検討を行なった。

**【結果】**全体の64%の患者がNAC期間中に骨格筋量の減少をきたした（%SMC中央値 -3.4%）。多変量解析では70歳以上の高齢が骨格筋量減少の独立した予測因子として抽出された。術後補助化学療法完遂割合、グレード1b以上の組織学的奏効割合、R0切除割合、術後合併症発生との有意な関連を示す%SMCカットオフ値は同定できなかった。R0切除を施行した43名を対象とした予後解析では、時間依存性ROC解析で求めた%SMC: -6.9%をカットオフ値とした。%SMC < -6.9%群では全生存期間（OS）、無再生存期間（RFS）ともに%SMC ≥ -6.9%群より短く、多変量解析でも%SMC < -6.9%はOS、RFSいずれにおいても独立した予後不良因子であった（OS; HR: 11.53、95%CI: 2.78-47.8、RFS; HR: 4.54、95%CI: 1.50-13.81）。

### 【考察】

70歳以上の高齢患者はNAC中の骨格筋量減少をきたし易い。胃癌罹患者の平均年齢は上昇傾向にあり、高齢患者にNACを施行する際には骨格筋量減少の予防策に留意する必要がある

**化学療法と骨格筋量減少：**シスプラチンに起因する骨格筋量減少や機能障害は複数のメカニズムによって引き起こされる。動物研究では、5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビンなどの薬剤も同様に骨格筋の喪失と脆弱性に影響することが報告されている。よって本研究で使用された3剤併用のDCS療法は骨格筋に対して有害な可能性がある。また、予後不良な%SMC < -6.9%群における悪心の発生頻度が有意に高く、消化管有害事象が骨格筋量減少

に寄与した可能性が考えられる。制吐薬療法を含む早期の介入が、化学療法の忍容性を維持しつつ骨格筋量減少を予防する上で重要である。

**骨格筋量減少と予後：**骨格筋細胞はマイオカインのシグナル伝達や細胞間相互作用を介して免疫機能を制御すると考えられている。骨格筋量減少によるマイオカインのシグナル伝達障害は免疫機能不全を引き起こし、慢性炎症環境、T細胞の機能不全、そして最終的には腫瘍免疫の障害をもたらすことで予後悪化の一因となっている可能性がある。

**研究の限界：**本研究では均質な腫瘍学的背景を有し、統一された治療レジメンを用いたコホートを対象としたがサンプルサイズは小さい。また、CT画像での骨格筋断面積計測による変化量のみを評価項目とした。骨格筋の質や身体機能も含めた包括的指標の開発が進むことで、生存転帰を考慮した術前リスク分類が可能になるかもしれない。

**【結論】**局所進行胃癌患者に対する術前補助化学療法期間中には、高頻度で骨格筋量の減少が発生し、特に高齢患者に顕著である。高度の骨格筋量減少は生命予後に悪影響を及ぼす可能性がある。将来的に NAC 期間中の栄養介入や制吐療法による骨格筋喪失の予防効果の検証が期待される。

(2,000 字)

## 論文審査の結果の要旨

【背景と目的】種々の悪性腫瘍患者においてサルコペニアの存在は予後不良因子であるとともに術後合併症発生のリスク因子とされる。局所進行胃癌患者では経口摂取量の制限や代謝異常を要因とする食欲不振・悪液質症候群の頻度が高く、サルコペニアを来しやすいとされる。胃癌に対する術前化学療法（NAC）は本邦を除き世界的には主流となってきた有望な治療法である。一方で、化学療法の毒性により経口摂取量減少や身体活動低下が惹起され、サルコペニアにつながる可能性がある。したがって胃癌患者のNAC期間中に起こる体組成の変化は懸念すべき課題であるが、この点に着目した研究は少ない。本研究は後ろ向きコホート研究である。サルコペニアの代替指標として骨格筋量の評価を用い、局所進行胃癌に対するNAC期間中に起こる骨格筋量変化割合を主要評価項目とした。骨格筋量変化割合と臨床的・腫瘍学的アウトカムとの関連を副次的評価項目とした。本研究にはJCOG1002試験（高度リンパ節転移を伴う局所進行胃癌に対するNACの第II相試験）のデータを用いた。

【対象と方法】JCOG1002試験の登録患者のうち、術前DCS（ドセタキセル + シスプラチン + S-1）療法後に手術を施行した50名を対象とした。骨格筋量の測定にはNACの前後で撮像されたCT画像を用いた。第3腰椎レベルにおける体幹部骨格筋の断面積を計測し、NAC前後での変化を骨格筋量変化割合（%SMC）として算出した。骨格筋量減少に影響を与える臨床病理学的背景因子について検討した。また、臨床的アウトカム（①NACのコンプライアンス、②NACの治療効果、③術後合併症発生割合、④術後補助化学療法完遂割合）に影響を与える%SMC値、さらに骨格筋量減少による生存転帰への影響について探索的検討を行なった。

【結果】全体の64%の患者がNAC期間中に骨格筋量の減少をきたした（%SMC中央値 -3.4%）。多変量解析では70歳以上の高齢が骨格筋量減少の独立した予測因子として抽出された。術後補助化学療法完遂割合、グレード1b以上の組織学的奏効割合、R0切除割合、術後合併症発生との有意な関連を示す%SMCカットオフ値は同定できなかった。R0切除を施行した43名を対象とした予後解析では、時間依存性ROC解析で求めた%SMC: -6.9%をカットオフ値とした。%SMC < -6.9%群では全生存期間（OS）、無再発生存期間（RFS）ともに%SMC ≥ -6.9%群より短く、多変量解析でも%SMC < -6.9%はOS、RFSいずれにおいても独立した予後不良因子であった。

【結語】局所進行胃癌患者に対する術前補助化学療法期間中には、高頻度で骨格筋量の減少が発生し、特に高齢患者に顕著である。高度の骨格筋量減少は生命予後に悪影響を及ぼす可能性がある。

【審査内容】主査からは、①研究対象選択の理由。②Fig. 2において%SMCが増加例の理由、またその予後について。③高齢が骨格筋量減少の危険因子である理由は、など計9項目の質問をした。第1副査の村上英樹教授からは、①胃癌患者のサルコペニア有病率について。②フレイルとの違いは。③胃癌に対するNACの意義。④骨格筋量測定の時期、評価者について、脂肪変性はどう考えるか。など計8項目の質問がなされた。第2副査の河合憲康教授からは、①S-1、L-OHPに関して。②催吐性分類と制吐療法について。③胃癌ステージ別の治療法について。など計5項目の質問がなされた。これらの質問に対し、一部返答に窮することもあったが概ね満足すべき回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本研究は胃癌に対するNACのリスク、および骨格筋減量予防のための積極的介入の必要性を示唆し、今後の発展も期待できると考えられた。よって、これらの新知見を理解し報告した本論文の筆頭著者は博士(医学)の学位を授与するに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 片岡 洋望 副査 村上 英樹, 河合 憲康