

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 石崎 あや那



論 文 題 目

「Implication of Skeletal Muscle Loss in the Prognosis of  
Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Receiving  
Chemotherapy」

(化学療法中の膵癌患者の予後予測における骨格筋量減少がもたらす意義)

指 導 教 授 承 認 印

草 野 央



# Implication of Skeletal Muscle Loss in the Prognosis of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Receiving Chemotherapy

(化学療法中の膵癌患者の予後予測における骨格筋量減少がもたらす意義)

氏 名 石崎 あや那

## 【背景】

切除不能膵癌に対する gemcitabine+nanoparticle albumin-bound paclitaxel (GEM+nab-PTX) は、標準的な治療レジメンである。GEM+nab-PTX の導入時あるいは治療の初期段階で効果を予測することができれば、患者の治療戦略を決定する上で大きな意義を持つが、予後因子に関して十分な検証がなされているとは言えない。これまで一次治療として GEM+nab-PTX を受けた切除不能膵癌患者の予後に対するサルコペニアの影響についての報告は 2 報のみであり、さらには治療導入後早期のサルコペニアの変動が長期予後に及ぼす影響は検証されていない。よって我々は一次治療として GEM+nab-PTX を受けた切除不能膵癌患者を対象に、治療導入時のサルコペニアを含む臨床特性に加えて、治療導入後早期のサルコペニアの変動が長期予後に及ぼす影響を後方視的に検証した。

## 【方法】

本研究は 2015 年 1 月から 2020 年 12 月までに北里大学病院にて一次治療として GEM+nab-PTX を受けた切除不能膵癌患者 251 例を対象とした。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) とした。副次評価項目は腫瘍縮小率、腫瘍縮小効果、予後因子、治療開始早期における骨格筋指数 (skeletal muscle index, SMI) 減少群と非 SMI 減少群の PFS および OS の比較、有害事象とした。

SMI は CT 軸位断の第 3 腰椎レベルの画像から Slice-O-Matic ソフトウェアを用いて骨格筋量を測定し、骨格筋面積/身長<sup>2</sup>の 2 乗から算出される SMI をサルコペニアの評価に用いた。SMI のカットオフ値は既報に準じて男性  $<42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性  $<38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  を採用した。治療導入後早期の SMI は化学療法を 2-3 サイクル施行後の CT 画像を用いて計測した。

選択バイアスの影響を軽減するため、治療導入時のサルコペニア群と非サルコペニア群の傾向スコアマッチングを実施した。傾向スコアマッチング後の集団における PFS および OS は Kaplan-Meier 法を、2 群間の比較にはログランク検定を用いた。PFS および OS に関連する予後因子は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。カテゴリ変数は Fisher の正確確率検定および Mann-Whitney の U 検定を用いた。p  $<0.05$  を統計学的に有意とみなした。

## 【結果】

一次治療として GEM+nab-PTX を受けた切除不能膵癌患者 251 例 (サルコペニア群 140 例, 非サルコペニア群 111 例) の傾向スコアマッチング後の解析対象は 180 例 (各群 90 例) となった。

サルコペニア群と非サルコペニア群の PFS 中央値はそれぞれ 200 日と 194 日, OS 中央値はそれぞれ 377 日と 404 日であり, 2 群間に有意差はみられず ( $p=0.335$ ; ハザード比 (HR) 0.858,  $p=0.679$ ; HR 0.908), 治療導入時のサルコペニアの有無は長期予後に関連していなかった。

多変量解析の結果, 遠隔転移 (HR 2.127) と modified-Glasgow Prognostic Score (m-GPS) 高値 (HR 2.708) は, PFS 不良と有意に相関していた。さらに, パフォーマンスステータス 1-2 (HR 1.414), 遠隔転移 (HR 1.807), m-GPS 高値 (HR 2.698) は, OS 不良と相関していた。また, m-GPS 高値群と m-GPS 低値群 PFS 中央値はそれぞれ 124 日と 284 日, OS 中央値はそれぞれ 196 日と 510 日であり, PFS と OS はいずれも m-GPS 高値群が有意に短かった ( $p<0.001$ ; HR 2.598,  $p<0.001$ ; HR 2.743)。

SMI 減少群と非減少群の PFS 中央値はそれぞれ 190 日と 308 日, OS 中央値はそれぞれ 386 日と 520 日であり, PFS と OS はいずれも SMI 減少群が有意に短かった ( $p=0.026$ ; HR 1.670,  $p=0.045$ ; HR 1.603)。

グレード 3 以上の有害事象はサルコペニア群では 56%に, 非サルコペニア群では 73%に認められ, 非サルコペニア群で有意に多かった ( $p=0.019$ )。

#### 【考察】

サルコペニアの病態は, 腫瘍細胞による因子と腫瘍細胞に対する宿主の免疫応答による因子が複合的に関与していることがこれまでに示されている。具体的には, TNF- $\alpha$ や IL-1, IL-6 などの複数の炎症性サイトカインによる代謝異常や, 腫瘍細胞から分泌される proteolysis inducing factor (PIF) や reactive oxygen species による骨格筋蛋白の分解亢進と合成低下, 腫瘍細胞から分泌される lipid mobilizing factor (LMF) や PTHrP による脂肪分解や非効率的なエネルギー消費, ghrelin に対する耐性に起因した食欲抑制などが報告されている。本研究では治療導入後早期のサルコペニアの進行, すなわち SMI の減少が有意な予後不良因子であった。これは GEM+nab-PTX により腫瘍細胞の増殖抑制やアポトーシスが誘導され, 炎症性サイトカインや PIF, LMF などの分泌が制御されることにより, 骨格筋蛋白質分解や非効率的なエネルギー消費が抑えられたものと推測された。すなわち, 治療開始早期の SMI 変動は間接的に GEM+nab-PTX の治療効果を反映していた可能性がある。

GEM+nab-PTX を受けた切除不能膵癌患者の予後に対するサルコペニアの影響を検証した既報では, 治療開始時のサルコペニアは予後不良因子であったと報告されており, 本研究とは相反する結果であった。本研究における診断時のサルコペニアの割合は既報と我々とでは同程度であり, さらに我々は既報よりも多い母集団を用いて傾向スコアマッチングを実施した。この原因について現時点で結論付けることは難しく, 今後大規模な多施設前向き研究において検証することが望まれる。

結論として, 治療開始早期の骨格筋量の減少は, 一次治療として GEM+nab-PTX を受けた切除不能膵癌患者における長期予後の早期指標となる可能性が示唆された。