



Title	食道癌患者の術前骨格筋量および栄養状態が術後短期・長期成績に与える影響に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	上村, 志臣
Description	配架番号 : 2744
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15478号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90029
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	UEMURA_Shion_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 上村 志臣

学 位 論 文 題 名

食道癌患者の術前骨格筋量および栄養状態が術後短期・長期成績に与える影響に関する研究
(Studies on the association of the preoperative muscle mass and nutritional status with short- and long-term outcomes after esophagectomy for esophageal cancer)

【背景と目的】

食道癌の手術成績は向上してきているが、いまだに長期予後は不良である。食道癌に対する手術は根治的治療であるが、高度な侵襲により術後合併症の発生率が高い。術後の短期・長期成績を予測するうえで、術前のリスク評価が重要である。

全身の骨格筋量は、Computed Tomography (以下 CT) の第 3 腰椎軸位断の大腰筋面積を身長²で除した psoas muscle index (以下 PMI) と相関することが知られており、様々な種類の癌で術前の低 PMI が術後の合併症増加や予後不良に関連すると報告されている。本研究では、PMI が術後の合併症や長期予後に与える影響について検討した。

<研究 ①>

【対象と方法】

社会医療法人恵佑会札幌病院で 2009 年 1 月から 2012 年 12 月までに施行された食道癌手術症例で、術前の CT で第 3 腰椎の PMI を測定できた 483 例（男性 390 例、女性 93 例）を対象とした。

電子カルテを用いて、CT の第 3 腰椎軸位断における大腰筋面積を manual trace 法で計測し、身長² (m²) で除した、PMI (mm²/m²) を算出した。

術後合併症、長期予後について PMI を含む術前・術中因子を用いて後方視的に検討した。さらに、食道癌手術症例において適切な PMI のカットオフ値を算出することとした。

術後合併症の検討は Clavian-Dindo 分類（以下 CD 分類）を、生存に関する検討は overall survival (以下 OS)、recurrence-free survival (以下 RFS) を用いた。統計解析は EZR version 1.35 software³⁰ (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) で行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。また、カットオフ値の算出には、R 3.4.1 software (Ihaka. R., et al. 1996) を用いて classification and regression tree (以下 CART) にて行った。

【結果】

骨格筋量は女性に比較して男性で有意に多く (male PMI vs. female PMI: 530.0 vs 364.1 mm²/m², $p < 0.01$)、また OS、RFS がともに男性に比較して女性で有意に良好であったため (3 year OS; male vs. female: 68.7 vs. 76.5%, $p = 0.01$, 3 year RFS; male vs. female: 61.4 vs. 71.4%, $p = 0.02$)、術後合併症、長期予後の解析を男女別に行うこととした。

男性の術後合併症の検討では、PMI は CD $\geq$ IIIb の単変量解析で有意な因子 (CD $\leq$ IIIa vs. CD $\geq$ IIIb: 533 vs 492 mm²/m², $p = 0.03$) であった。多変量解析では、年齢 (odds ratio: 以下 OR: 1.15, 95% confidence interval: 以下 CI: 1.03-1.29, $p = 0.01$)、body mass index (以下 BMI) (OR: 0.66, 95%CI: 0.47-0.91, $p = 0.01$) が有意な予後因子であった。女性の術後合併症の検討では、単変量解析で有意な因子を

認めなかった。

男性の OS に関する検討では、PMI は単変量解析で有意な因子であった (hazard ratio: 以下 HR: 0.998, 95%CI: 0.997-0.999, $p=0.03$)。多変量解析では、年齢、BMI、術前療法、手術時間、pT、ly が予後因子であった。男性の RFS に関する検討では、PMI とは関連を認めなかった。

女性の OS、RFS に関する検討では、いずれも PMI との関連を認めなかった。

以上の結果をふまえて、男性の術後合併症や OS と関連を認めた因子の中で、術前介入により改善する可能性のある PMI と BMI に着目し、それぞれの適切なカットオフ値を CART により算出し、PMI では $600 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 、BMI では $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ とした。それぞれがカットオフ値未満である場合に 1 点を付与する Preoperative Nutritional and Muscular Score (以下 PNM score、0~2 点の範囲) を設定した。術後合併症に関して検討したところ、PNM score が高いほど縫合不全が多い結果であった (PNM score 1: 2: 3 ; 7: 13: 24%, $p=0.01$)。また OS に関しては、PNM score が高いほど予後不良であった ($p<0.01$)。

<研究 ②>

【対象と方法】

北海道大学病院消化器外科 II で 2002 年 2 月から 2016 年 3 月までの期間に食道切除術を施行された 150 例 (男性 124 例、女性 26 例) を対象として、研究 ①と同様に、術後合併症、長期予後について、PMI を含む術前・術中因子を用いて後方視的に検討した。PMI の測定は、電子カルテを用いて manual trace 法で行った。また、研究 ①で定めた PNM score の妥当性について検討した。検討方法、統計解析方法は研究 ①と同様である。

【結果】

男性の術後合併症に関する検討では、PMI は $\text{CD} \geq \text{IIIa}$ において単変量解析で有意な因子であり ($\text{CD} \leq \text{II}$ vs. $\text{CD} \geq \text{IIIa}$: 611 vs. $493 \text{ mm}^2/\text{m}^2$, $p<0.01$)、多変量解析でも有意な因子であった (OR: 0.995, 95%CI: 0.992-0.998, $p<0.01$)。女性の術後合併症に関する検討では、PMI は関連を認めなかった。

OS、RFS に関する検討では、男女とも PMI は関連を認めなかった。

PNM score の妥当性を検討したところ、score 2,3 の群で、男性での $\text{CD} \geq \text{IIIa}$ の合併症率が有意に高値であった (PNM score 1 vs. 2,3: 17 vs. 55%)。

【考察】

日本サルコペニア・フレイル学会では、サルコペニアの診断基準を男女別に設定している。これは骨格筋量が男女で異なることを示しており、男女別に検討した本研究の妥当性を示していると考えられる。

本研究では、骨格筋量と予後の関連も男女で異なっていた。これは男性では加齢に伴う骨格筋量の減少の程度が女性よりも大きいため、男性のみで PMI が予後と関連したものと思われる。

今回、PMI のカットオフ値を $600 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ としたが、これまでの PMI に関する報告ではカットオフ値は一定していなかった。また、今回新たに提唱した PMI と BMI のカットオフ値からなる PNM score は予後予測に有用であった。今後は PMI, BMI の改善を目的とした術前の介入方法を検討していく必要がある。さらに、女性患者を対象とした適切な術前介入も今後の検討課題である。

【結論】

男性の食道癌患者において、PMI のカットオフ値を $600 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ と定めた。PMI、BMI のカットオフ値を用いて設定した PNM score は、予後を予測する上で有用であった。