



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15478
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90066
Type	doctoral thesis
File Information	UEMURA_Shion.pdf



学位論文

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)

2023 年 3 月

北海道大学

上村志臣

学位論文

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)

2023 年 3 月

北海道大学

上村志臣

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
対象と方法 ①	10 頁
結果 ①	12 頁
対象と方法 ②	24 頁
結果 ②	25 頁
考察	39 頁
結論	46 頁
謝辞	47 頁
利益相反	48 頁
引用文献	49 頁

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shichinohe T, Uemura S (equally contributed), Hirano S, Hosokawa M
Impact of Preoperative Skeletal Muscle Mass and Nutritional Status on Short- and Long-Term Outcomes after Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Retrospective Observational Study: Impact of Psoas Muscle Mass and Body Mass on Esophagectomy.
Annals of Surgical Oncology, 5 • 1301-1310, (2019)
2. Uemura S, Shichinohe T, Kurashima Y, Ebihara Y, Murakami S, Hirano S
Effects of preoperative psoas muscle index and body mass index on postoperative outcomes after video-assisted esophagectomy for esophageal cancer.
Asian Journal of Endoscopic Surgery, 4 • 739-747, (2021)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 上村 志臣, 七戸 俊明, 吉川 智宏, 井垣 弘康, 平野 聡
食道癌患者の術前骨格筋量が術後短期・長期成績に及ぼす影響に関する検討
第111回日本臨床外科学会北海道支部例会, 2017年7月・釧路
2. Uemura S, Shichinohe T, Ebihara Y, Kurashima Y, Murakami S, Hirano S
演題名 : The Impact of Preoperative Skeletal Muscle Mass on Postoperative Outcomes after Esophagectomy for Esophageal Cancer
The 16th International Society for Diseases of the Esophagus 2018
September 2018 • Vienna
3. Uemura S, Shichinohe T, Ebihara Y, Kurashima Y, Murakami S, Hirano S
Validity of PNM score a new criteria of the interventions to perioperative nutrition and rehabilitation
第72回日本胸部外科学会定期学術集会, 2019年11月・京都

要旨

【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。また、術前の PMI の改善が予後の改善に寄与する可能性があり、術前の評価が重要であると考えられる。

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】

PMI は女性に比較して男性で有意に多く (男性 vs. 女性: 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; 男性 vs. 女性: 68.7 vs. 76.5%, $P=0.01$, 3 year RFS; 男性 vs. 女性: 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 ($CD < IIIa$ vs. $CD \geq IIIb$: 533 vs 492 mm^2/m^2 , $P=0.03$) 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 mm^2/m^2 、BMI では 18.5 kg/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) を設定した。PNM score が 0, 1, 2 点の 3 群で術後合併症に関して検討したところ、score が高いほど縫合不全が多い結果であった (1: 7%, 2: 13%, 3: 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 $CD \geq IIIa$ において単変量解析で有意な因子であり ($CD \leq II$ vs. $CD \geq IIIa$: 611 vs. 493 mm^2/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 $CD \geq IIIa$ 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。これは男性では腫瘍の進行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。日本肝臓学会では男性のサルコペニア診断基準として $PMI < 636 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ としているが、食道癌患者の術前リスク評価ではより低値が妥当と考えられた。

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リスク評価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、術前リスク評価のための 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。

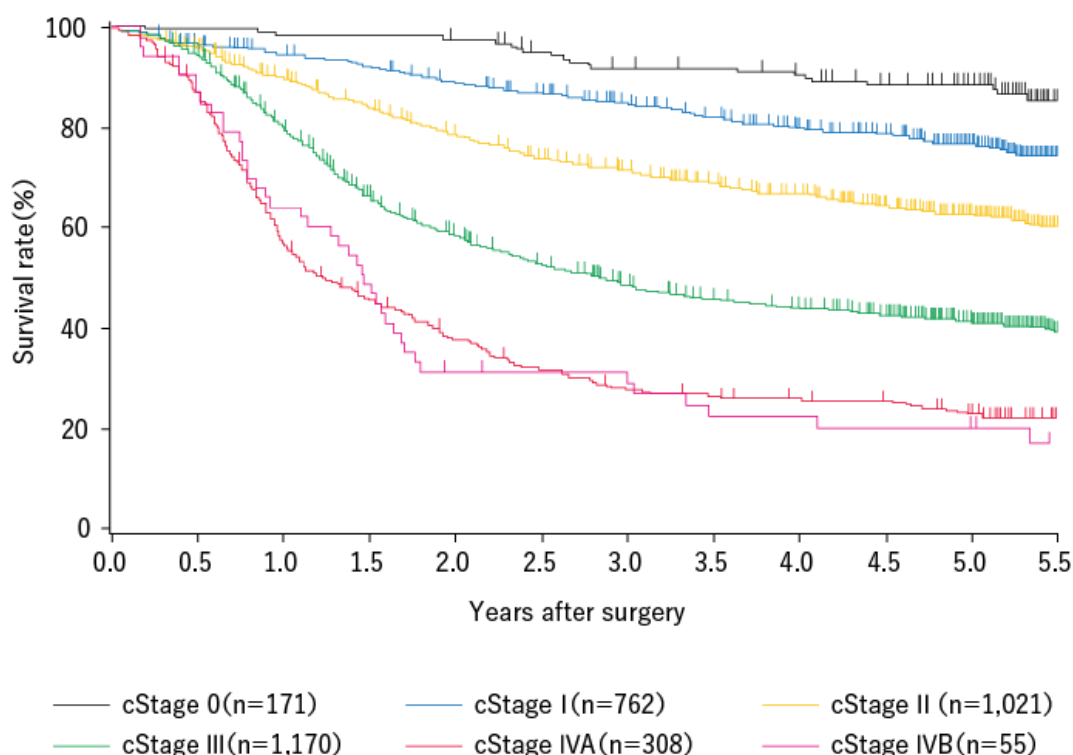
略語表

本文中および図表中で使用した略語は以下のとおりである。

Alb	albumin
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BIA	bioelectrical impedance analysis
BMI	body mass index
CART	classification and regression tree
CD	Clavien-Dindo
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
DEXA	dual-energy X-ray absorptiometry
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
HR	hazard ratio
mGPS	modified Glasgow prognostic score
OR	odds ratio
OS	overall survival
PMI	psoas muscle index
PNI	prognostic nutritional index
PNM score	Preoperative Nutritional and Muscular score
PS	performance status
R	correlation coefficient
RFS	recurrence-free survival
SMI	skeletal muscle index

緒言

食道癌は世界で年間約 40 万人が死亡する疾患であり、癌死の中では 6 番目に多い (Jemal et al., 2011)。食道癌に対する治療として、手術、薬物療法、放射線療法があり、これらの集学的治療により長期予後は向上しつつあるが、良好とはいえないのが現状である(図 1)。



	Years after surgery				
	1	2	3	4	5
cStage 0	98.2%	97.6%	91.9%	90.6%	88.6%
cStage I	94.8%	89.0%	85.0%	79.9%	76.8%
cStage II	90.2%	78.7%	71.5%	66.9%	62.7%
cStage III	80.0%	58.4%	48.6%	44.0%	41.2%
cStage IVA	56.9%	37.7%	27.7%	25.8%	22.6%
cStage IVB	64.2%	31.2%	28.9%	22.3%	20.0%

図 1. 臨床病期別の食道癌術後の生存曲線(食道癌診療ガイドライン, 2017)

手術は食道癌に対する根治的治療であるが、その高度な侵襲により術後合併症の発生率は約 40%と高いのが現状である (Takeuchi et al., 2017)。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。

近年の報告では全身の骨格筋量は、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) や、第3腰椎軸位断の骨格筋面積を身長²で除した skeletal muscle index (以下 SMI) と相関することが知られており、様々な癌において術前の PMI や SMI と術後の合併症や長期予後が関連すると報告されている (Nakamura et al., 2015、Nishigori et al., 2016、Nakashima et al., 2018)。骨格筋量の低下をサルコペニアといい (Rosenberg, 1997)、European Working Group on Sarcopenia in Older People (以下 EWGSOP) では、サルコペニアを「転倒、骨折、身体機能低下、死亡など負のアウトカムの危険が高まった進行性かつ全身性の骨格筋疾患である」と定義している (Cruz-Jentoft et al., 2019)。

日本人を対象としたサルコペニアの診断には Asian Working Group for Sarcopenia (以下 AWGS) による診断基準の使用が推奨されており、骨格筋量の測定に関しては bioelectrical impedance analysis (以下 BIA) あるいは dual-energy X-ray absorptiometry (以下 DEXA) を用いることが定められている (サルコペニア診療ガイドライン 2017)。一方で、本研究で用いている PMI や SMI は、サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版において診断基準として採用されていないが、術前には診療に際して必須の検査である CT を利用して簡便に計測できるため、実臨床において有用なものであると考えられる。

また骨格筋量は男女で異なっており、AWGS や European Working Group for Sarcopenia in Older People (以下 EWGSOP) によるサルコペニアの診断では男女で異なった基準が設定されている。さらに、食道癌の長期予後は男女で異なるが (Morita et al., 2014)、食道癌患者におけるサルコペニアと性別の影響に関する報告はこれまでにない。

PMI や SMI のカットオフ値は一般的に定められたものはないのが現状である。日本肝臓学会では SMI、PMI のカットオフ値を提唱しているが (Hamaguchi et al., 2016)、若年健常成人ドナー集団 (年齢中央値: 39 歳、範囲: 22-66 歳) から算出したものであり、高齢者が多数を占める食道癌患者ではカットオフ値が異なる可能性があり、疾患ごとに設定されることが望ましいと考えられる。また、AWGS2019 の診断基準 (図 2) でサルコペニアに該当する患者では、ADL が著しく低下しており、食道癌手術のような高侵襲手術に対する耐術能を有していない患者が含まれる可能性が高く、手術適応の判断は別に行う必要がある。なお、本診断基準は、地域やプライマリーケアの現場で、骨格筋量の正確な測定が困難な場合と、病院や研究目的での診断方法を分けており、地域やプライマリーケアの現場では、下腿周囲長、SARC-F (表 1: Arai, 2019 から引用改変)、SARC-Calf (下腿周囲長と SARC-F を組み合わせた指標) を用いてスクリーニングを行い、いずれかの基準値に該当した場合に握力、5 回椅子立ち上がり検査を行い、いずれかが異常値を示す場合をサルコペニア疑いとし、介入を行

うとともに適切な医療機関への紹介が推奨されている。一方、紹介先の病院における診断では、図2に示すように、筋力(握力)、身体機能、骨格筋量が用いられる。このように AWGS2019 の診断基準でサルコペニアに該当する場合は、食道癌手術に対する耐術能が著しく低下していると考えられる。

本研究は食道癌術後の短期・長期成績と骨格筋量の関係について、性差を考慮し検討を行った初の研究である。PMI や SMI と食道癌術後短期・長期成績との関係を明らかにし、術後の成績を予測する上で有用なカットオフ値について検討する。

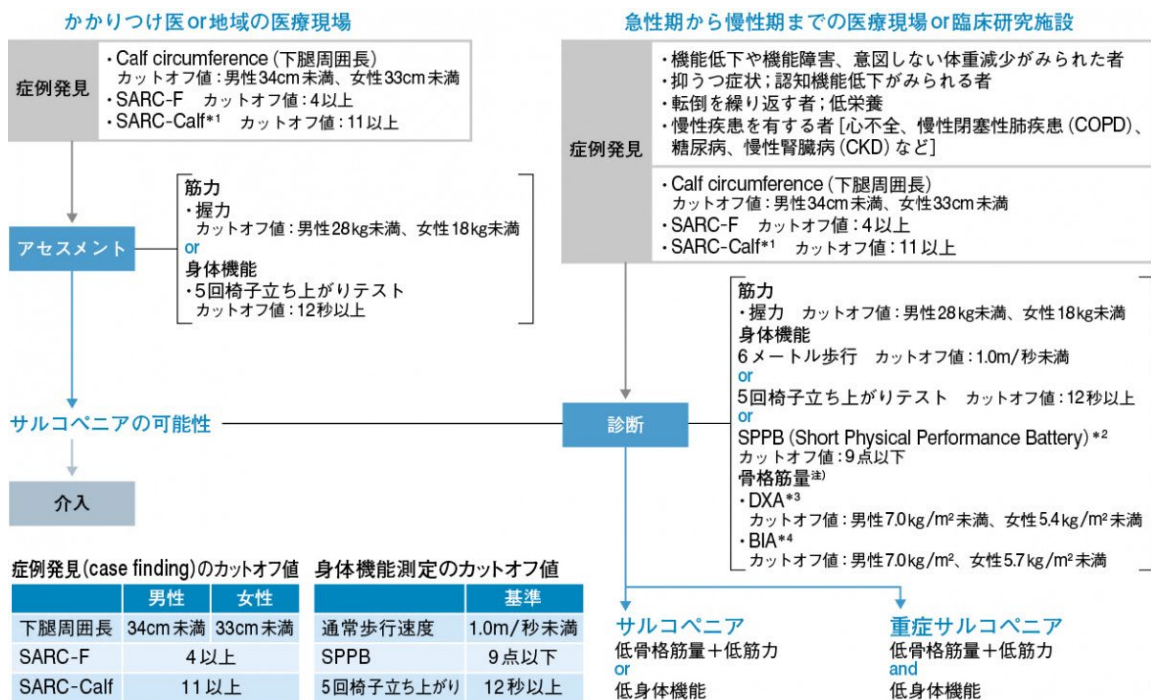


図2. AWGS2019 サルコペニア診断基準

地域やプライマリーケアの現場では、下腿周囲長、SARC-F、SARC-Calfを用いてスクリーニングを行い、いずれかが異常である場合、握力、5回椅子立ち上がり検査を行う。そのいずれかが異常値を示す場合をサルコペニア疑いとし、適切な医療機関への紹介が推奨されている。紹介先の病院における診断では、筋力(握力)、身体機能、骨格筋量が用いられる (Arai et al., 2020 より引用)。

表 1. AWGS のサルコペニア診断に用いる SARC-F

	0点	1点	2点
① 4.5kgの荷物の持ち運びは？	全く困難でない	いくらか困難	非常に困難/できない
② 部屋の端から端までの歩行移動は？	全く困難でない	いくらか困難	非常に困難/できない
③ 椅子やベッドからの立ち上がりは？	全く困難でない	いくらか困難	非常に困難/できない
④ 階段を10段上がることは？	全く困難でない	いくらか困難	非常に困難/できない
⑤ この1年で何度転倒しましたか？	なし	1~3回	4回以上

① Strength、② Assistance in walking、③ Rise from a chair、④ Climb stairs、⑤ Falls の5つの質問をそれぞれ0~2点で最大10点とし、4点以上をサルコペニア疑いとしている。それぞれの頭文字から SARC-F と呼称されている。

【研究 ①】

対象と方法

○ 対象症例

社会医療法人恵佑会札幌病院において 2009 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に食道癌根治術を施行された症例は 527 例であった。cT4b、遠隔転移を有する、重症臓器不全 Eastern Cooperative Oncology Group (以下 ECOG) の Performance Status (以下 PS, Oken et al., 1982) の 3 (限られた自分の身の回りのことしかできない、日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす) および 4 (全く動けない、自分の身の回りのことは全くできない、完全にベッドか椅子で過ごす) の症例は手術適応外としており、527 例のうち、術前の CT で第 3 腰椎の PMI と SMI を測定できた 483 例 (男性 390 例、女性 93 例) を対象症例とした。術式としては、食道亜全摘・頸部吻合が 386 例、中下部食道切除・胸腔内吻合が 74 例、その他が 23 例であった。再建臓器は、胃管が 438 例、回結腸が 24 例、空腸が 21 例であった。本研究は恵佑会札幌病院 臨床倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号: H29-7)。また、病院ホームページ上で対象患者に対してオプアウトを行った。

○ 術前・術中の検討因子

身長、体重はすべての患者で術前に測定された。BMI は体重(kg)/身長(m)²で算出した。PNI は小野寺らの提唱する $PNI = (10 \times Alb) + (0.005 \times \text{総リンパ球数})$ を用いた (Onodera et al., 1984)。mGPS は三木らの提唱する Alb (カットオフ値: 3.5 g/dL) と CRP (カットオフ値: 0.5 mg/dL) により 4 群に分類する変法を用いた (Miki et al., 2010)。

術後合併症は Clavien-Dindo (以下 CD) 分類 (Dindo et al., 2004) を用いて、CDIIIa 以下 (再手術を要さず、保存的に改善する) と IIIb 以上 (改善に再手術を要する) の 2 群に分けて検討を行った。生存解析は Overall Survival (以下 OS) と Recurrence-free Survival (以下 RFS) で行った。

○ 画像解析

臨床病期診断のため術直前に CT が施行されており、電子カルテ HOPE EGMAIN-GX (富士通、東京都 港区) を用いて、CT の第 3 腰椎軸位断における大腰筋面積と骨格筋面積を manual trace 法で計測し、それぞれを身長 (m)² の 2 乗で除した PMI (mm²/m²)、SMI (cm²/m²) を算出した (図 3)。なお、第 3 腰椎軸位断における骨格筋とは、腹直筋、外腹斜筋、内腹斜筋、腹横筋、大腰筋、棘筋、腰最長筋、腰腸肋筋、腰方形筋を指す。

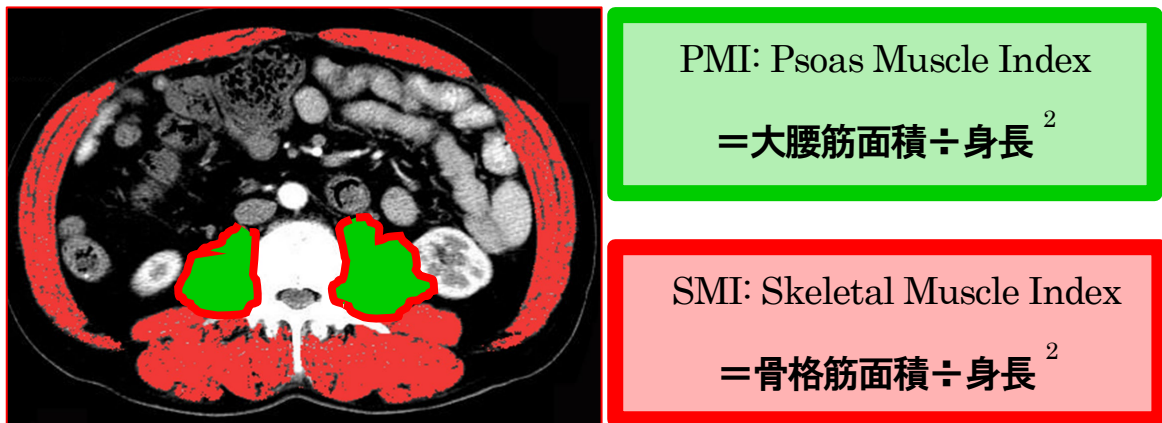


図 3. PMI、SMI の算出

第 3 腰椎レベルの CT 軸位断において、大腰筋（緑色の部分）、全骨格筋（赤色の部分）の面積を manual trace 法でそれぞれ計測し、身長²で除した PMI、SMI を算出した。

○ 統計学的解析方法

連続変数は中央値（範囲）で表記し、2 群間の比較ではカットオフ値を設定せず、Mann-Whitney U 検定で解析を行った。カテゴリー変数は χ^2 検定で解析を行った。術後合併症における多変量解析は検討因子が多いため、ステップワイズ法を併用したロジスティック回帰モデルで行った。生存曲線はカプランマイヤー法を用いて算出し、生存曲線の比較にはログランク検定を用いた。生存に関する多変量解析はステップワイズ法を併用した COX 比例ハザードモデルで行った。

術前の骨格筋量減少や低栄養状態を評価するために、PMI や BMI と食道癌術後の短期・長期成績との関係を解析し、OS に有用なカットオフ値は機械学習に用いられ Time-to-event のイベント率の予測に適したカットオフ値の推測に有用な決定木として知られる Classification and Regression Tree (以下 CART. Breiman et al., 1984) によって設定した。なお、カットオフ値の設定に ROC を使用せず CART を使用した理由は、BMI は低値、高値、いずれにおいても合併症の増加や予後の低下が知られており、目的変数がある時点での生死の二値で求める ROC では適切なカットオフ値が設定できない可能性があると考えたためであり、全生存期間の差でカットオフ値を設定する CART を使用した。PMI、SMI、BMI の相関関係の解析はピアソン相関係数を用いた。 $P < 0.05$ で有意差ありとし、 $R \leq -0.7$ または $R \geq 0.7$ で強い相関があると判定した。統計解析は EZR version 1.35 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) で行い、CART は R 3.4.1 software (R.Ihaka et al., 1996) で行った。

結果

○ 男女別の患者背景

患者背景を男女別に表 2 に示す。飲酒、喫煙、高血圧の割合は男性で有意に高く、BMI、PMI、SMI は女性に比べて男性で有意に大きい結果であった。出血量は男性で有意に多く、手術時間は男性で有意に延長しており、術後呼吸器合併症は男性で有意に多かった。OS、RFS は女性において有意に良好であった。これらの結果より、術後合併症、長期予後に関する検討は、男女別に行うこととした。

○ 骨格筋指標

PMI、SMI、BMI の相関関係を Pearson の相関係数を用いて解析した。男性患者において、PMI と SMI は強く相関し (図 4A : $R=0.70$, $P<0.01$)、BMI と SMI もまた強い相関を示した (図 4B : $R=0.74$, $P<0.01$) が、BMI と PMI は強い相関を示さなかった (図 4C : $R=0.49$, $P<0.01$)。女性患者では、PMI と SMI が強く相関した一方 (図 4D : $R=0.69$, $P<0.01$)、BMI と SMI (図 4E : $R=0.62$, $P<0.01$)、BMI と PMI (図 4F : $R=0.38$, $P<0.01$) は強い相関を示さなかった。以上より、PMI と SMI は交絡因子であるため、これ以降の解析においては骨格指標として SMI ではなく、臨床的に簡便に測定が可能である PMI を用いることとした。

表 2. 患者背景 (男女別)

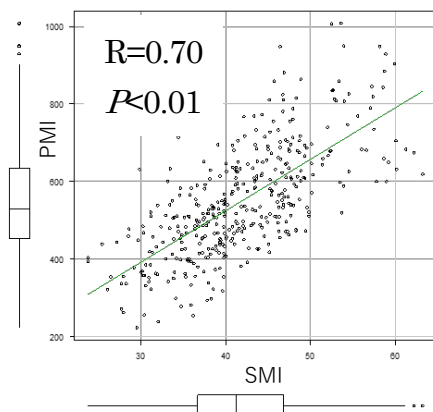
variable	category	male (n=390)	female (n=93)	<i>P</i>
age (years) [median (range)]		65.5 (39-83)	64 (41-81)	0.79
alcohol		331 (85%)	49 (53%)	<0.01*
smoking		356 (91%)	58 (62%)	<0.01*
DM		49 (13%)	9 (10%)	0.44
HT		141 (36%)	19 (20%)	<0.01*
BMI (kg/m ²) [median (range)]		22.7 (13.3-33.1)	20.4 (14.4-29.3)	<0.01*
PMI (mm ² /m ²) [median (range)]		530.0 (222.3-1008)	364.1 (203.1-602.3)	<0.01*
SMI (cm ² /m ²) [median (range)]		41.2 (23.7-63.2)	32.3 (22.2-44.6)	<0.01*
albumin (g/dL) [median (range)]		4.3 (3.1-5.4)	4.2 (3.5-5.3)	0.58
CRP (mg/dL) [median (range)]		0.12 (0-6.9)	0.1 (0-1.79)	0.02*
PNI [median (range)]		51.4 (37.2-65.8)	51.4 (38.8-62.0)	0.65
mGPS	A	289 (78%)	74 (84%)	0.21
preoperative therapy	None	355 (91%)	83 (89%)	0.60
bleeding(g) [median (range)]		410 (50-39280)	260 (50-1629)	<0.01*
operative time(m) [median (range)]		275 (135-535)	240 (115-410)	<0.01*
cT factor	2,3,4	257 (66%)	73 (78%)	0.02*
cN factor	1	240 (61%)	49 (53%)	0.12
cStage	2,3,4	298 (76%)	75 (81%)	0.38
pT	2,3,4	235 (60%)	65 (70%)	0.09
pN	+	240 (62%)	55 (60%)	0.71
pStage	2,3,4	286 (73%)	73 (78%)	0.31
ly	+	190 (49.6%)	47 (51%)	0.87
v	+	154 (40%)	36 (39%)	0.76
histopathology	Sc	332 (85%)	84 (90%)	0.19
anastomotic leakage	+	48 (12%)	6 (6%)	0.11
pulmonary complications	+	59 (15%)	6 (6%)	0.03*
empyema	+	9 (2%)	2 (2%)	0.93
abdominal abscess	+	10 (3%)	1 (1%)	0.39
recurrent nerve palsy	+	55 (14%)	21 (22%)	0.13
CD $\geq$ IIIb		36 (9%)	10 (11%)	0.65
3y OS		68.7%	76.5%	0.02*
3y RFS		61.4%	71.4%	0.02*

*statistically significant

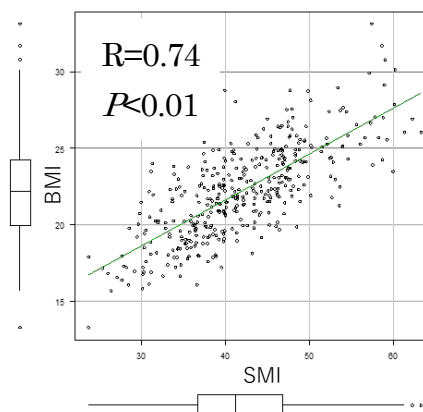
BMI body mass index, CD Clavien-Dindo, CRP C-reactive protein, DM diabetes mellitus,

HT hypertension, mGPS modified Glasgow prognostic score, OS overall survival, PMI psoas muscle index, PNI prognostic nutritional index, RFS recurrence-free survival, SMI skeletal muscle index,

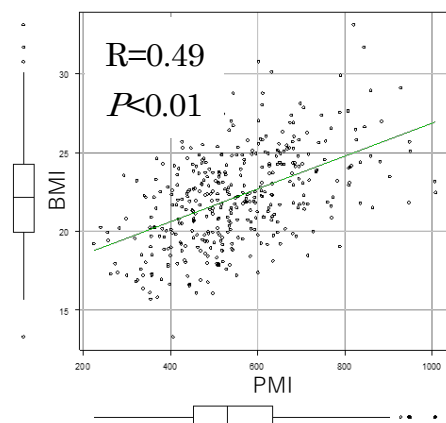
A. 男性の PMI、SMI の相関



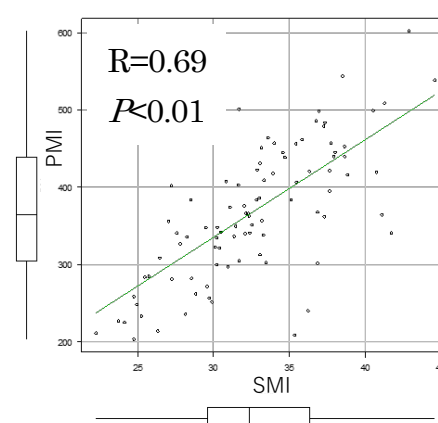
B. 男性の BMI、SMI の相関



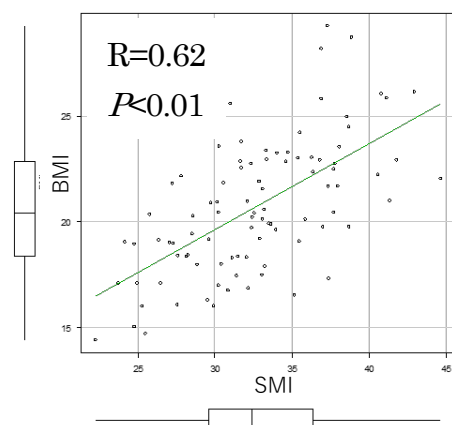
C. 男性の BMI、PMI の相関



D. 女性の PMI、SMI の相関



E. 女性の BMI、SMI の相関



F. 女性の BMI、PMI の相関

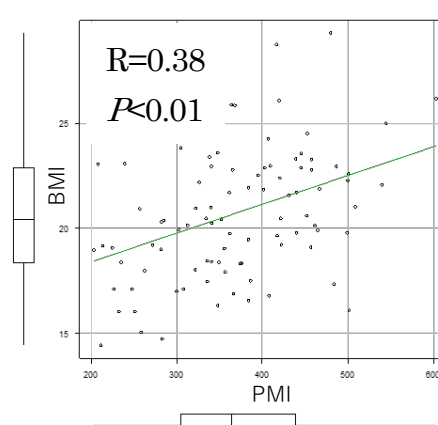


図 4. PMI、SMI、BMI の相関 (男女別)

男性では、PMI と SMI、BMI と SMI がそれぞれ有意に相関した。女性では PMI と SMI が有意に相関した。

○ 術後合併症に関する解析結果

全患者における術後合併症の CD 分類別の患者数は以下の通りであった。合併症なし: 194 (40%)、CD I: 67 (14%)、CDII: 66 (14%)、CD IIIa: 110 (23%)、CD IIIb: 25 (5%)、CD IVa: 5 (1%)、CD IVb: 8 (2%)、CD V: 8 (2%)。

主な合併症は呼吸器合併症: 65 (13%)、縫合不全: 54 (11%)、膿胸: 11 (2%)、腹腔内膿瘍: 11 (2%)、反回神経麻痺: 76 (15%)であった。

男女別の術後合併症と臨床的因子の関連を表 3 に示す。男性では CD $\geq$ IIIb の群で PMI と BMI が有意に低かった。多変量解析では年齢と BMI が独立因子であった。一方、女性では解析した因子の中で術後合併症に関する因子を認めなかった。

表 3. 男女別の術後合併症と臨床的因子の関連

variable	category	male						female		
		univariate			multivariate			univariate		
		CD≤IIIa (n=354)	CD≥IIIb (n=36)	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>	CD≤IIIa (n=83)	CD≥IIIb (n=10)	<i>P</i>
age (years)		65 (39-83)	70 (41-83)	0.04*	1.15	1.03-1.29	0.01	64 (47-81)	71 (41-79)	0.32
alcohol		300 (85%)	31 (86%)	0.83				44 (53%)	5 (50%)	0.86
smoking		324 (92%)	32 (89%)	0.59				51 (61%)	7 (70%)	0.6
DM		45 (13%)	4 (11%)	0.78				8 (10%)	1 (10%)	0.97
HT		126 (36%)	15 (42%)	0.47				16 (19%)	3 (30%)	0.43
BMI (kg/m ²)		22.3 (13.3-33.1)	20.4 (16.1-25.7)	<0.01*	0.66	0.47-0.91	0.01	20.4	19.6	0.48
PMI (mm ² /m ²)		533 (222-1008)	492 (317-769)	0.03*				362.4	378.9	0.99
Albumin (g/dL)		4.3 (3.1-5.4)	4.2 (3.2-5.1)	0.17				4.245	4.2	0.83
CRP (mg/dL)		0.11 (0-6.91)	0.23 (0.01-5.2)	0.26				0.09	0.065	0.95
PNI		51.4 (37.2-65.2)	50.6 (37.5-65.8)	0.17				51.5	51.1	0.69
mGPS	A	260 (78%)	29 (81%)	0.71				66 (83%)	8 (89%)	0.68
preoperative therapy	None	325 (92%)	30 (83%)	0.09				73 (88%)	10 (100%)	0.25
bleeding (g)		405 (50-3780)	555 (70-39280)	<0.01*				260 (50-1629)	235 (110-950)	0.65
operative time (m)		270 (135-530)	309.5 (155-535)	<0.01*				240 (115-410)	227 (155-350)	0.82
cT factor	2,3,4	236 (67%)	21 (58%)	0.32				66 (80%)	7 (70%)	0.49
cN factor	1	224 (63%)	16 (44%)	0.03*				43 (52%)	6 (60%)	0.62
cStage	2,3,4	273 (77%)	25 (69%)	0.3				68 (82%)	7 (70%)	0.37

*statistically significant

BMI body mass index, CRP C-reactive protein, DM diabetes mellitus, HT hypertension, mGPS modified Glasgow prognostic index,

PMI psoas muscle index, PNI prognostic nutritional index

○ OS、RFS に関する解析結果

男性患者の解析結果を表 4 に示す。男性の OS に関する単変量解析では、年齢、BMI、PMI、術前治療(+)、手術時間、pT(2,3,4)、pN(+)、pStage(2,3,4)、ly(+)が有意な因子であった。多変量解析では、年齢、BMI、術前治療(+)、手術時間、pT(2,3,4)、ly(+)が独立因子であった。一方、男性の RFS に関する多変量解析では、BMI のみが独立因子であった。

女性患者の解析結果を表 5 に示す。女性の OS と RFS に関する単変量解析では、mGPS、pN(+)が有意に関連したが、BMI、PMI ともに関連を認めなかった。多変量解析では mGPS と pN(+)が独立因子であった。

表 4. 男性患者の OS、RFS と臨床的因子の関連

factor	OS						RFS					
	univariate			multivariate			univariate			multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
age (years)	1.02	1.001-1.046	0.04*	1.04	1.013-1.06	<0.01*	1.01	0.99-1.03	0.19			
alcohol	1.1	0.68-1.79	0.69				1.16	0.74-1.82	0.51			
smoking	1.01	0.56-1.83	0.97				1.02	0.6-1.74	0.94			
DM	1.2	0.74-1.95	0.46				0.88	0.55-1.42	0.6			
HT	1.11	0.79-1.57	0.55				1.2	0.88-1.64	0.24			
BMI (kg/m ²)	0.92	0.87-0.98	<0.01*	0.93	0.88-0.99	0.02*	0.94	0.89-0.99	0.02*			
PMI (mm ² /m ²)	0.998	0.997-0.999	0.03*				1	1-1	0.07			
albumin (g/dL)	0.7	0.44-1.12	0.13				0.7	0.46-1.06	0.09			
CRP (mg/dL)	1.02	0.84-1.22	0.87				1	0.84-1.19	1			
PNI	0.97	0.94-1.002	0.07				0.97	0.94-1	0.02*			
mGPS (B,C,D)	1.23	0.82-1.84	0.32				1.24	0.86-1.78	0.25			
preoperative therapy (+)	2.66	1.67-4.24	<0.01*	3.12	1.89-5.13	<0.01*	2.11	1.34-3.3	<0.01*	2.27	1.41-3.65	<0.01*
bleeding (g)	1	1-1	0.02*				1	1-1	0.01*			
operative time (m)	1.004	1.002-1.007	<0.01*	1.004	1.001-1.006	<0.01*	1	1-1.01	<0.01*	1	1.001-1.006	<0.01*
pT (2,3,4)	1.89	1.31-2.74	<0.01*	1.63	1.10-2.42	0.01*	2.12	1.5-2.98	<0.01*	2.21	1.39-2.95	<0.01*
pN (+)	1.57	1.1-2.25	0.01*				1.82	1.3-2.55	<0.01*			
pStage (2,3,4)	1.9	1.23-2.93	<0.01*				2.34	1.55-3.54	<0.01*			
ly (+)	1.59	1.13-2.24	<0.01*	1.52	1.06-2.18	0.02*	1.78	1.3-2.43	<0.01*	1.54	1.09-2.17	0.01*
v (+)	1.12	0.8-1.58	0.51				1.36	1-1.84	0.05			
histopathology (scc)	1.74	0.98-3.09	0.06				1.45	0.9-2.34	0.13			

*statistically significant

BMI body mass index, CRP C-reactive protein, DM diabetes mellitus, HT hypertension, mGPS modified Glasgow prognostic index,

PMI psoas muscle index, PNI prognostic nutritional index

表 5. 女性患者の OS、RFS と臨床的因子の関連

factor	OS						RFS					
	univariate			multivariate			univariate			multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
age	0.97	0.92-1.01	0.17				0.98	0.93-1.02	0.27			
alcohol	1.26	0.54-2.95	0.59				1.29	0.60-2.78	0.52			
smoking	0.70	0.30-1.62	0.41				0.84	0.39-1.82	0.66			
DM	0.44	0.06-3.28	0.42				0.31	0.04-2.32	0.26			
HT	0.90	0.31-2.68	0.86				0.65	0.22-1.88	0.42			
BMI (kg/m ²)	1.04	0.92-1.18	0.51				1.01	0.90-1.14	0.84			
PMI (mm ² /m ²)	1.00	1.00-1.01	0.10				1.00	1.00-1.01	0.52			
albumin	0.62	0.18-2.14	0.45				0.41	0.13-1.29	0.13			
CRP	1.95	0.76-4.99	0.16				2.30	1.06-4.98	0.03			
PNI	0.95	0.86-1.04	0.26				0.93	0.86-1.01	0.10			
mGPS (B,C,D)	2.79	1.08-7.19	0.03*	2.71	1.04-7.03	0.04*	3.41	1.48-7.87	<0.01*	3.27	1.41-7.54	<0.01*
preoperative therapy (+)	2.09	0.71-6.19	0.18				1.65	0.57-4.76	0.36			
bleeding (g)	1.00	1.00-1.00	0.42				1.00	1.00-1.00	0.43			
operative time (m)	1.00	0.99-1.01	0.83				1.00	1.00-1.01	0.50			
pT (2,3,4)	5.33	1.24-22.82	0.02*				4.43	1.33-14.72	0.02*			
pN (+)	8.20	1.92-35.11	<0.01*	7.74	1.80-33.3	<0.01*	4.65	1.61-13.47	<0.01*	4.38	1.51-12.73	<0.01*
pStage (2,3,4)	3.20	0.75-13.71	0.12				4.17	0.99-17.63	0.05			
ly (+)	1.81	0.76-4.32	0.18				1.76	0.81-3.86	0.16			
v (+)	1.51	0.65-3.51	0.34				2.06	0.96-4.41	0.06			
histopathology (scc)	2.12	0.29-15.77	0.46				1.35	0.32-5.70	0.68			

*statistically significant

BMI body mass index, CRP C-reactive protein, DM diabetes mellitus, HT hypertension, mGPS modified Glasgow prognostic index, PMI psoas muscle index, PNI prognostic nutritional index

男女別の検討結果をまとめると、単変量解析、多変量解析で有意な因子であったものは表 6 の通りであった。

表 6. 研究 ①のまとめ

		年齢	PMI	BMI	mGPS (B,C,D)	術前 治療 (+)	手術 時間	pT (2,3,4)	pN(+)	ly(+)
男性	合併症	◎	○	◎			○			
	OS	◎	○	◎		◎	◎	◎	○	◎
	RFS			○		◎	◎	◎	○	◎
女性	合併症									
	OS				○			○	◎	
	RFS				◎			○	◎	

○ : 単変量解析で有意であった因子

◎ : 多変量解析で有意であった因子

○ PMI、BMI のカットオフ値の設定

男性食道癌患者において術後成績に影響する因子であった PMI と BMI は、術前の介入により改善を目指すことができるものであり、それらの改善により術後合併症の減少や長期予後の向上が期待できる。そこで男性食道癌患者における適切なカットオフ値を設定し、対象を選択して介入することが望ましいと考えた。OS は術後成績で最も重要なものであるため、CART を用いて OS における最も適切な PMI と BMI のカットオフ値を求めたところ、それぞれ $599\text{mm}^2/\text{m}^2$ 、 $18.9\text{kg}/\text{m}^2$ であった (図 5)。それぞれのカットオフ値は覚えやすい値とし、PMI は $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ という区切りの良い値を、BMI は正常下限値として広く用いられている $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ を採用した。PMI、BMI がカットオフ値未満の男性患者は、それぞれ 66%、12% であった。

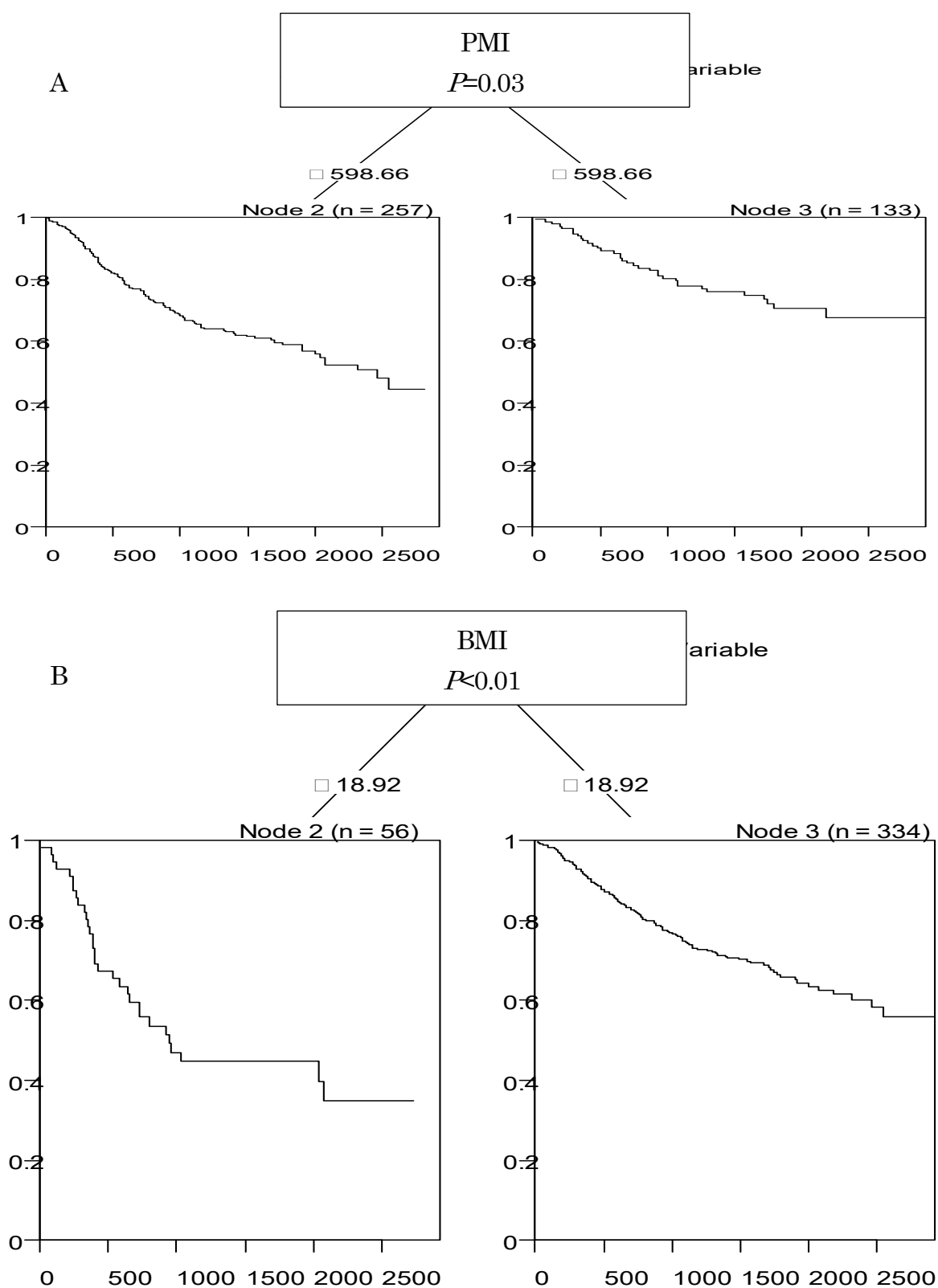


図 5. CART による PMI、BMI のカットオフ値の算出

R 3.4.1 software を用い、CART により PMI、BMI のカットオフ値を算出した。A: PMI に対して 599 mm²/m² と算出された。B: BMI に対して 18.9 kg/m² と算出された。

○ PNM score の設定

次に PMI、BMI のカットオフ値を用い、男性患者を 3 群にリスク分類する PNM scoring system を設定し、術後の短期・長期成績との関連を検討した。

- ・ PNM score 0: PMI $\geq$ 600 mm²/m²かつ BMI $\geq$ 18.5 kg/m² (Low Risk)
- ・ PNM score 1: PMI、BMI のいずれかがカットオフ値未満 (Moderate Risk)
- ・ PNM score 2: PMI<600 mm²/m²かつ BMI<18.5 kg/m² (High Risk)

その結果 PNM score 0 の集団では、術後縫合不全が有意に少なく (表 7)、OS、RFS が有意に良好であった (図 6)。さらに、PMI、BMI のかわりに PNM score を用いて多変量解析を行うと、OS、RFS の両者に対する独立予後因子であった (表 8)。

表 7. 術後合併症に関する PNM score の妥当性の検討

variable	Score 0 (n=129)	Score 1 (n=219)	Score 2 (n=42)	P
anastomotic leakage (+)	9 (7%)	29 (13%)	10 (24%)	0.01*
pulmonary complications (+)	18 (14%)	33 (15%)	8 (19%)	0.73
empyema (+)	6 (4.7%)	3 (1.4%)	0	0.08
abdominal abscess (+)	4 (3.1%)	4 (1.8%)	2 (4.8%)	0.49
recurrent nerve palsy (+)	16 (12%)	34 (16%)	5 (12%)	0.66
CD $\geq$ IIIb	7 (5.4%)	22 (10%)	7 (17%)	0.08
CD $\geq$ IIIa	37 (29%)	77 (35%)	18 (43%)	0.2
complication (+)	71 (55%)	135 (62%)	29 (69%)	0.22

*statistically significant
CD Clavien-Dindo

表 8. PNM score を含む OS、RFS に関する多変量解析

factor	OS						RFS					
	univariate			multivariate			univariate			multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
age (years)	1.02	1.001-1.046	0.04*	1.04	1.013-1.06	<0.01*	1.01	0.99-1.03	0.19			
alcohol	1.1	0.68-1.79	0.69				1.16	0.74-1.82	0.51			
smoking	1.01	0.56-1.83	0.97				1.02	0.6-1.74	0.94			
DM	1.2	0.74-1.95	0.46				0.88	0.55-1.42	0.6			
HT	1.11	0.79-1.57	0.55				1.2	0.88-1.64	0.24			
Albumin (g/dL)	0.7	0.44-1.12	0.13				0.7	0.46-1.06	0.09			
CRP (mg/dL)	1.02	0.84-1.22	0.87				1	0.84-1.19	1			
PNI	0.97	0.94-1.002	0.07				0.97	0.94-1	0.02*			
mGPS (B,C,D)	1.23	0.82-1.84	0.32				1.24	0.86-1.78	0.25			
preoperative therapy (+)	2.66	1.67-4.24	<0.01*	3.12	1.89-5.13	<0.01*	2.11	1.34-3.3	<0.01*	2.01	1.14-3.54	0.01*
bleeding (g)	1	1-1	0.02*				1	1-1	0.01*			
operative time (m)	1.004	1.002-1.007	<0.01*	1.004	1.001-1.006	<0.01*	1	1-1.01	<0.01*	1	1-1.006	<0.04*
pT (2,3,4)	1.89	1.31-2.74	<0.01*	1.63	1.10-2.42	0.01*	2.12	1.5-2.98	<0.01*	1.90	1.29-2.78	<0.01*
pN (+)	1.57	1.1-2.25	0.01*				1.82	1.3-2.55	<0.01*			
pStage (2,3,4)	1.9	1.23-2.93	<0.01*				2.34	1.55-3.54	<0.01*			
ly (+)	1.59	1.13-2.24	<0.01*	1.52	1.06-2.18	0.02*	1.78	1.3-2.43	<0.01*	1.63	1.14-2.36	0.01*
v (+)	1.12	0.8-1.58	0.51				1.36	1-1.84	0.05			
histopathology (scc)	1.74	0.98-3.09	0.06				1.45	0.9-2.34	0.13			
PNM score (2 点)	1.65	1.10-2.47	0.02	1.63	1.07-2.49	0.02*	1.45	1.03-2.06	0.04	1.48	1.03-2.12	0.04*

*statistically significant
CRP C-reactive protein, DM diabetes mellitus, HT hypertension, mGPS modified Glasgow prognostic score
PNI prognostic nutritional index, PNM preoperative nutritional and muscular

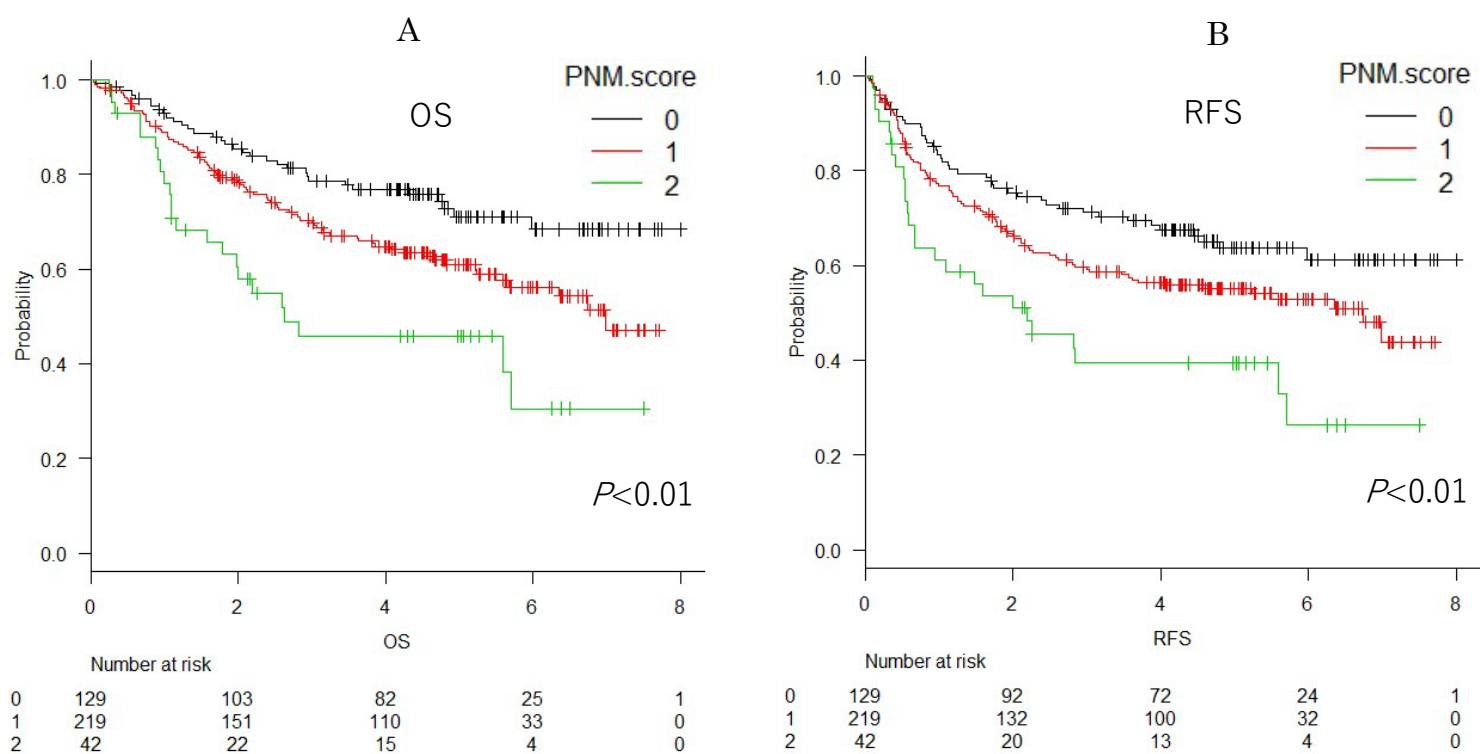


図 6. 生存に関する PNM score の妥当性の検討

PNM score ごとの生存曲線 では、OS (A)、RFS (B) のいずれに対しても、PNM score が低いほど有意に予後良好であった。(A: $P < 0.01$ 、B: $P < 0.01$, ログランク検定)

○ 小括

以上の結果より、研究 ①の検討に用いた食道癌患者において、男性では PMI “ $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ ”、BMI “ $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ ” はカットオフ値として妥当であり、PNM score は術後合併症（縫合不全）と長期予後（OS）予測因子として有用であることが示された。

【研究 ②】

対象と方法

○ 背景

研究 ①の結果より、男性食道癌患者では、PMI および BMI のカットオフ値として、それぞれ“ $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ ”、“ $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ ”が妥当であることが示され、両者により構成された PNM score は術後予後予測因子として有用であることが示された。研究 ②では北海道大学病院消化器外科 II における食道癌手術症例を用いて、術前の骨格筋量と術後短期・長期成績との関連を検討し、また、研究 ①で設定した PMI や BMI のカットオフ値と PNM score の妥当性を検討した。

○ 対象症例

2002 年 2 月から 2016 年 3 月までの期間に 150 例（男性 124 例、女性 26 例）に食道切除術が施行され、そのほぼ全てが鏡視下食道切除術であった。2002 年から 2011 年までは、HATS (hand-assisted thoracoscopic surgery) による食道切除術を標準術式としており、症例により縦隔鏡下経裂孔的食道切除術を施行していた。2012 年からは腹臥位胸腔鏡下食道切除術を標準術式として施行していた。cT4b 症例、遠隔転移を有する症例、重症の臓器障害を合併している症例、ECOG の PS3-4 の症例は手術適応外とした。すべての症例で術前に CT が施行されており、第 3 腰椎での PMI の測定が可能であったことから 150 例全例を対象とした。なお北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得ており（自 011-0135）、すべての患者より研究に関する同意書を取得している。

○ 検討因子

患者の情報はすべて後方視的に医療記録より取得した。術後合併症、長期予後について PMI を含む術前・術中因子を用いて検討した。第 3 腰椎における大腰筋面積の測定は、電子カルテ MegaOakHR (NEC、東京都 港区) を用いて manual trace 法で行い、身長²で除し PMI (mm^2/m^2) を算出した。

○ 統計解析

連続変数は中央値で示し、2 群間の比較にはカットオフ値を設定せずに Mann-Whitney の U 検定を用いた。カテゴリー変数は χ^2 検定を用いて検討した。術後合併症の分類には Clavien-Dindo (CD) 分類を用い、その多変量解析にはロジスティック回帰モデルを用いた。生存解析は OS と RFS に対して行い、COX 比例ハザードモデルを用いて検討した。妥当性の解析には χ^2 検定とログランク検定を用いた。すべての

解析は研究 ①と同様、EZR を用いて行った。

結果

男女別の患者背景を表 9 に示す。飲酒、喫煙は男性で有意に多かった。PMI は男性で有意に高値であった。FEV1.0%は女性で有意に高値であった。術後肺炎は女性で有意に少なく、同様に喫煙率の男女差が原因と考えられた。3 年全生存期間は男性 60%、女性 78%であったが有意差はなかった。

PMI に有意な男女差を認めたため、研究 ①と同様に今後の検討は男女別に行うこととした。

○ 術後合併症に関する検討

CD 分類を用いた術後合併症の内訳は、合併症なし: 56 (37%)、CDI: 13 (9%)、CDII: 25 (17%)、CDIIIa: 33 (22%)、CDIIIb: 8 (5%)、CDIVa: 11 (7%)、CDIVb: 1 (1%)、CDV: 3 (2%)であった。主な合併症は、縫合不全: 22 (15%)、肺炎: 39 (26%)、反回神経麻痺: 39 (26%)であった。

男女別術後合併症の検討は、研究 ①と同様に CDIIIa、CDIIIb で分けた場合、女性では CD≤IIIa 群で BMI、PMI が有意に高値であったが、男性では研究 ①で有意差を認めた年齢、BMI、PMI、手術時間を含めてすべての検討項目で有意差を認めなかった(表 10)。

CD≤II、CD≥III で分けた場合の男女別術後合併症の検討結果を表 11 に示す。男性患者において CDII 以下の群では有意に年齢が低く、PMI は高値で、%VC は高値であり、多変量解析では PMI と再建経路が独立因子であった。女性患者では%VC のみが有意な因子であった。

研究 ①では男性患者において、PMI に加えて BMI も合併症の発生に関連があったが、研究 ②では BMI は関連しなかった。

食道癌は男性に多い疾患であり、男性患者において PMI は予後予測に有用であったという研究 ①の結果を受けて、男性の PMI で有意差のあった CD≤II、CD≥IIIa の 2 群で今後の検討を行うこととした。

表 9. 患者背景 (男女别)

variable	category	male (n=124)	female (n=26)	<i>P</i>
age (year)		66 (48-85)	64 (25-82)	0.57
alcohol	+	37 (31%)	3 (12%)	0.04
smoking	+	94 (80%)	13 (50%)	<0.01*
DM	+	13 (13%)	3 (12%)	0.89
HT	+	39 (39%)	7 (28%)	0.29
BMI		22.2 (16.6-30.7)	20.4 (15.8-27.2)	0.1
PMI		545 (251-1037)	335 (183-616)	<0.01*
%VC		107 (70-149)	106 (76-131)	0.84
FEV1.0%		71 (23-98)	90 (62-106)	<0.01*
NAC	+	30 (26%)	6 (23%)	0.75
tumor location	Ce	4 (3%)	1 (4%)	0.87
	Ut	25 (20%)	4 (15%)	
	Mt	46 (37%)	12 (46%)	
	Lt	39 (32%)	8 (31%)	
	Ae	10 (8%)	1 (4%)	
cStage	0,1	41 (34%)	8 (31%)	0.78
	2,3,4	81 (66%)	18 (69%)	
bleeding		560 (15-2900)	270 (5-1470)	0.09
operative time		592 (333-1220)	554 (360-808)	0.07
conduit	gastric tube	114 (92%)	26 (100%)	0.13
	others	10 (8%)	0	
reconstruction route	posterior/intrathoracic	65 (52%)	16 (62%)	0.62
	retrosternal	36 (29%)	7 (27%)	
	antethoracic	23 (19%)	3 (11%)	
approach	HATS/HALS	56 (45%)	13 (50%)	0.75
	(prone) VATS	52 (42%)	12 (46%)	
	mediastinoscopy	11 (9%)	1 (4%)	
	open	2 (1%)	0	
	others	3 (3%)	0	
anastomotic leakage	+	19 (16%)	3 (11%)	0.53
pneumonia	+	36 (31%)	3 (12%)	0.04
recurrent nerve palsy	+	29 (25%)	3 (12%)	0.13
CD≥IIIa	+	50 (40%)	6 (23%)	0.1
CD≥IIIb		25 (20%)	3 (12%)	0.45
3y OS		60%	78%	0.53
3y RFS		51%	57%	0.71

*statistically significant

BMI body mass index, CD Clavien-Dindo, DM diabetes mellitus, FEV forced expiratory volume

HATS/HALS hand-assisted thoracic surgery/hand-assisted laparoscopic surgery,

HT hypertension, NAC neoadjuvant chemotherapy, OS overall survival

%VC percentage vital capacity, PMI psoas muscle index, RFS recurrence-free survival

VATS video-assisted thoracic surgery

表 10. 男女別の術後合併症と臨床的因子の関連 (CD≤IIIa vs. CD≥IIIb)

variable	category	male			female		
		CD≤IIIa (n=99)	CD≥IIIb (n=25)	<i>P</i>	CD≤IIIa (n=23)	CD≥IIIb (n=3)	<i>P</i>
age (year)		65 (48-85)	70 (48-78)	0.27	63 (25-82)	66 (64-71)	0.57
alcohol	+	32 (33%)	5 (23%)	0.49	3 (13%)	0	1
smoking	+	88 (93%)	19 83(%)	0.28	15 (65%)	1 (33%)	0.32
DM	+	13 (16%)	0	0.18	2 (9%)	1 (33%)	0.33
HT	+	34 (42%)	5 (29%)	0.51	4 (18%)	3 (100%)	0.02*
BMI		21.9 (15.1-30.7)	22.5 (14.1-26.0)	0.4	20.0 (15.8-26.1)	24.1 (23.0-27.2)	0.03*
PMI		542 (251-1037)	528 (347-711)	0.31	342 (250-616)	285 (183-308)	0.03*
%VC		108 (76-149)	105 (70-141)	0.76	109 (86-131)	93 (76-116)	0.27
FEV1.0%		72 (36-98)	70 (23-96)	0.58	81 (62-106)	72 (69-77)	0.13
NAC	+	25 (26%)	5(25%)	1	6 (26%)	0	1
tumor location	Ce	3 (3%)	1 (4%)	0.99	0	1 (33%)	0.19
	Ut	20 (20%)	5 (20%)		4 (17%)	0	
	Mt	37 (37%)	9 (36%)		10 (44%)	2 (67%)	
	Lt	31 (31%)	8 (32%)		8 (35%)	0	
	Ae	8 (8%)	2 (8%)		1 (4%)	0	
cStage	0, 1	31 (32%)	10 (42%)	0.49	7 (30%)	1 (33%)	1
	2, 3, 4	67 (68%)	14 (58%)		16 (70%)	2 (67%)	
bleeding		500 (15-2660)	615 (50-2900)	0.66	335 (5-1340)	120 (35-1470)	0.65
operative time		585 (333-1220)	613 (368-1062)	0.21	557 (388-808)	518 (360-652)	0.48
conduit	gastric tube	93 (94%)	21 (84%)	0.22	23 (100%)	3 (100%)	1
	others	6 (6%)	4 (16%)		0	0	
reconstruction route	posterior/ intrathoracic	52 (53%)	13 (52%)	0.68	13 (57%)	3 (100%)	0.68
	retrosternal	30 (30%)	6 (24%)		7 (30%)	0	
	antethoracic	17 (17%)	6 (24%)		3 (13%)	0	
approach	HATS/HALS	45 (46%)	11 (44%)	0.2	12 (52%)	1 (33%)	0.12
	(prone) VATS	44 (44%)	8 (32%)		11 (48%)	1 (33%)	
	mediastinoscopy	6 (6%)	5 (20%)		0	1 (33%)	
	open	2 (2%)	0		0	0	
	Others	2 (2%)	1 (4%)		0	0	

*statistically significant

BMI body mass index, DM diabetes mellitus, FEV forced expiratory volume, HATS/HALS hand-assisted thoracic surgery/ hand-assisted laparoscopic surgery

HT hypertension, NAC neoadjuvant chemotherapy, %VC percentage vital capacity, PMI psoas muscle index, VATS video-assisted thoracic surgery

表 11. 男女別の術後合併症と臨床的因子の関連 (CD<II vs. CD≥IIIa)

variable	category	male						female		
		univariate		P	multivariate			univariate		P
		CD ≤ II	CD ≥ IIIa		OR	95% CI		CD ≤ II	CD ≥ IIIa	
		(n = 74)	(n = 50)					(n = 20)	(n = 6)	
age (year)		65 (48-80)	69 (48-85)	<0.01*	1.03	0.97-1.10	0.31	63 (47-82)	68.5 (25-76)	0.5
alcohol	+	23 (32%)	14 (30%)	0.8				3 (16%)	0	0.55
smoking	+	67 (93%)	40 (87%)	0.27				12 (63%)	1 (17%)	0.07
DM	+	7 (12%)	6 (15%)	0.69				2 (11%)	1 (17%)	1
HT	+	22 (37%)	17 (43%)	0.6				4 (21%)	3 (50%)	0.3
BMI (kg/m ²)		22.1 (15.1-30.7)	21.2 (14.1-27.6)	0.69				20.2 (15.8-26.1)	22.0 (19.3-27.2)	0.22
PMI (mm ² /m ²)		593 (289-1037)	500 (251-758)	<0.01*	0.995	0.991-0.998	<0.01*	348 (250-616)	319 (183-404)	0.25
%VC		114 (79-149)	105 (70-141)	0.04*	0.99	0.96-1.01	0.38	115 (89-131)	91 (76-116)	<0.01*
FEV1.0%		72 (36-90)	70 (23-98)	0.83				79 (62-106)	79 (69-87)	0.73
NAC	+	16 (23%)	14 (31%)	0.33				5 (25%)	1 (17%)	1
tumor location	Ce	3 (4%)	1 (2%)	0.49				0	0	0.86
	Ut	14 (21%)	8 (20%)					3 (16%)	1 (20%)	
	Mt	21 (32%)	19 (46%)					8 (42%)	3 (60%)	
	Lt	21 (32%)	11 (27%)					7 (37%)	1 (20%)	
	Ae	7 (11%)	2 (5%)					1 (5%)	0	
cStage	2, 3, 4	38 (63%)	30 (70%)	0.96				14 (74%)	3 (50%)	0.34
bleeding (g)		680 (40-2660)	400 (15-2900)					270 (5-7340)	465 (35-1470)	0.87
operative time (m)		586 (333-1220)	603 (363-1062)	0.11				547 (388-808)	578 (360-802)	0.68
conduit	gastric tube	70 (95%)	44 (88%)	0.55				19 (76%)	6 (24%)	
	others	4 (5%)	6 (12%)	0.19				0	0	
reconstruction route	posterior/intrathoracic	46 (62%)	19 (38%)	0.03				11 (55%)	5 (83%)	0.30
	retrosternal	18 (24%)	18 (36%)		1.70	0.66-4.42	0.27	7 (35%)	0	
	antethoracic	10 (14%)	13 (26%)		3.00	1.00-8.89	0.04*	2 (10%)	1 (17%)	

approach	HATS	39 (53%)	17 (34%)	0.15	10 (50%)	3 (50%)	0.35
	PPE	25 (34%)	27 (54%)		10 (50%)	2 (33%)	
	MATHE	6 (8%)	5 (10%)		0	1 (17%)	
	LTE	2 (2.5%)	1 (2%)		0	0	
	open	2 (2.5%)	0		0	0	

*statistically significant

BMI body mass index, CD Clavien-Dindo, DM diabetes mellitus, FEV forced expiratory volume, HATS hand-assisted thoracic surgery,
HT hypertension, LTE laparoscopic transhiatal lower esophagectomy, MATHE mediastinoscopic transhiatal esophagectomy,
NAC neoadjuvant chemotherapy, %VC percentage vital capacity, PMI psoas muscle index, PPE prone-position video-assisted esophagectomy

○ 術後生存と臨床的因子の関連

生存に関する検討の結果を表 12 に示す。男性の OS に関する単変量解析では、%VC、術中出血量、pStage (2-4)に有意差を認めた。多変量解析でも同様の項目が独立因子であった。PMI は生存に関連していなかった。女性では%VC のみ有意な因子であった。

男性の RFS に関する単変量解析では、CD $\geq$ III の合併症発生と pStage (2-4)は有意な予後不良因子であり、喫煙者は有意に予後が良好である結果であった。多変量解析でも同様の因子が有意である結果であった。女性の RFS に関する単変量解析では、手術時間のみが有意な因子であった。

研究 ①と異なり、男性では PMI や BMI は生存との関連を認めなかった。

表 12. OS、RFS に関する男女別の検討

variable	OS						RFS											
	male			female			male			female			male			female		
	univariate	multivariate		univariate	multivariate		univariate	multivariate		univariate	multivariate		univariate	multivariate		univariate	multivariate	
	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
age	1.02	0.97-1.07	0.47				0.95	0.90-1.01	0.11				1	0.96-1.04	0.92	0.99	0.95-1.06	0.99
alcohol	1.03	0.50-2.14	0.93										1.03	0.53-1.96	0.94			
smoking	0.53	0.18-1.50	0.23				0.38	0.07-1.98	0.25				0.32	0.14-0.72	<0.01*	0.27	0.12-0.62	<0.01*
DM	1.53	0.53-4.42	0.43				3.34	0.34-32.4	0.3				1.29	0.50-3.32	0.6	4.92	0.89-27.2	0.07
HT	0.81	0.37-1.78	0.59				2.78	0.50-15.6	0.25				0.85	0.43-1.68	0.64	1.26	0.26-6.06	0.77
BMI	0.92	0.81-1.03	0.15				1.14	0.88-1.47	0.33				0.97	0.87-1.08	0.55	1.17	0.93-1.46	0.18
PMI	0.998	0.996-1.001	0.14				0.99	0.98-1.005	0.35				0.999	0.997-1.001	0.17	0.998	0.99-1.006	0.69
%VC	0.97	0.95-0.99	<0.01*	0.97	0.95-0.99	<0.01*	0.92	0.85-0.99	0.04*	0.95	0.88-1.03	0.2	0.99	0.97-1.01	0.14	0.99	0.95-1.04	0.73
FEV1.0%	1.02	0.99-1.05	0.29				0.99	0.92-1.06	0.75				1.01	0.99-1.04	0.3	0.99	0.94-1.06	0.99
NAC	1.15	0.52-2.54	0.73				0.79	0.09-6.79	0.83				1.66	0.85-3.22	0.14	1.38	0.35-5.35	0.64
bleeding	1.001	1.000-1.001	0.02*	1.001	1.000-1.001	0.02*	1.002	1-1.005	0.05				1	0.999-1.001	0.13	1.001	0.999-1.003	0.08
operative time	1.002	0.999-1.004	0.08				1.007	0.99-1.01	0.08				1	0.99-1	0.07	1.007	1-1.013	0.04*
CD ≥ IIIa	1.67	0.86-3.23	0.13				5.98	1.18-30.3	0.03*	2.91	0.48-17.5	0.24	1.94	1.07-3.53	0.03*	2.29	1.23-4.24	<0.01*
pStage (2-4)	3.03	1.38-6.66	<0.01*	2.55	1.14-5.70	0.02*	0.89	0.20-4.03	0.88				2.56	1.31-5.00	<0.01*	2.84	1.39-5.81	<0.01*

*statistically significant

BMI body mass index, CD Clavien-Dindo, DM diabetes mellitus, FEV forced expiratory volume, HT hypertension, NAC neoadjuvant chemotherapy, OS overall survival, %VC percentage vital capacity

PMI psoas muscle index, RFS recurrence-free survival

○ PMI、BMI のカットオフ値に関する妥当性の検討

研究 ①で男性における PMI と BMI の適切なカットオフ値をそれぞれ $600 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 、 $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ と設定した。これらのカットオフ値の妥当性を検討するため、研究②の男性患者において検討した(表 13)。縫合不全、肺炎、反回神経麻痺の発症は PMI と関連を認めなかったが、それらを含むすべての CDIIIa 以上の合併症は、PMI 高値群で有意に少なかった。OS、RFS に関しては PMI による有意差はなかった (図 7)。一方、BMI に関しては術後合併症、OS、RFS いずれにおいても有意差を認めなかった (図 8)。

表 13. PMI、BMI のカットオフ値に関する妥当性の検討

variable	PMI < 600 (n = 78)	PMI ≥ 600 (n = 43)	P	BMI < 18.5 (n = 12)	BMI ≥ 18.5 (n = 112)	p
anastomotic leakage	13 (19%)	6 (14%)	0.75	1 (14%)	18 (17%)	1
pneumonia	26 (37%)	9 (21%)	0.13	2 (29%)	34 (32%)	1
recurrent nerve palsy	18 (26%)	11 (26%)	1	0	29 (27%)	0.26
CD ≥ IIIa	43 (51%)	7 (19%)	<0.01*	5 (42%)	45 (40%)	1
3y OS	58%	64%	0.25	34%	63%	0.09
3y RFS	43%	62%	0.08	15%	54%	0.05

*statistically significant

PMI: psoas muscle index; BMI: body mass index; CD: Clavien-Dindo classification; OS: overall survival; RFS: recurrence-free survival

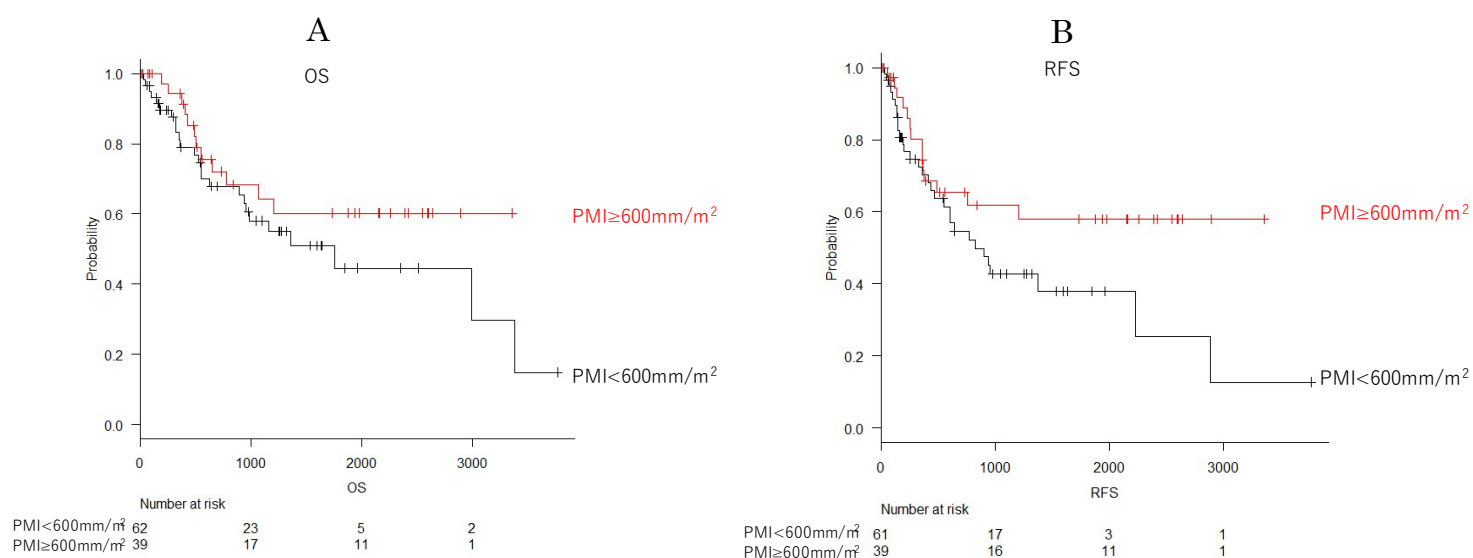


図 7. PMI のカットオフ値による生存解析

男性患者において PMI を $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ で 2 群に分けた。A: OS に関してログランク検定を行うと、高値群で OS は良好であったが有意差を認めなかった ($P=0.25$)。B: RFS に関してログランク検定を行うと高値群で良好であったが有意差を認めなかった ($P=0.08$)。

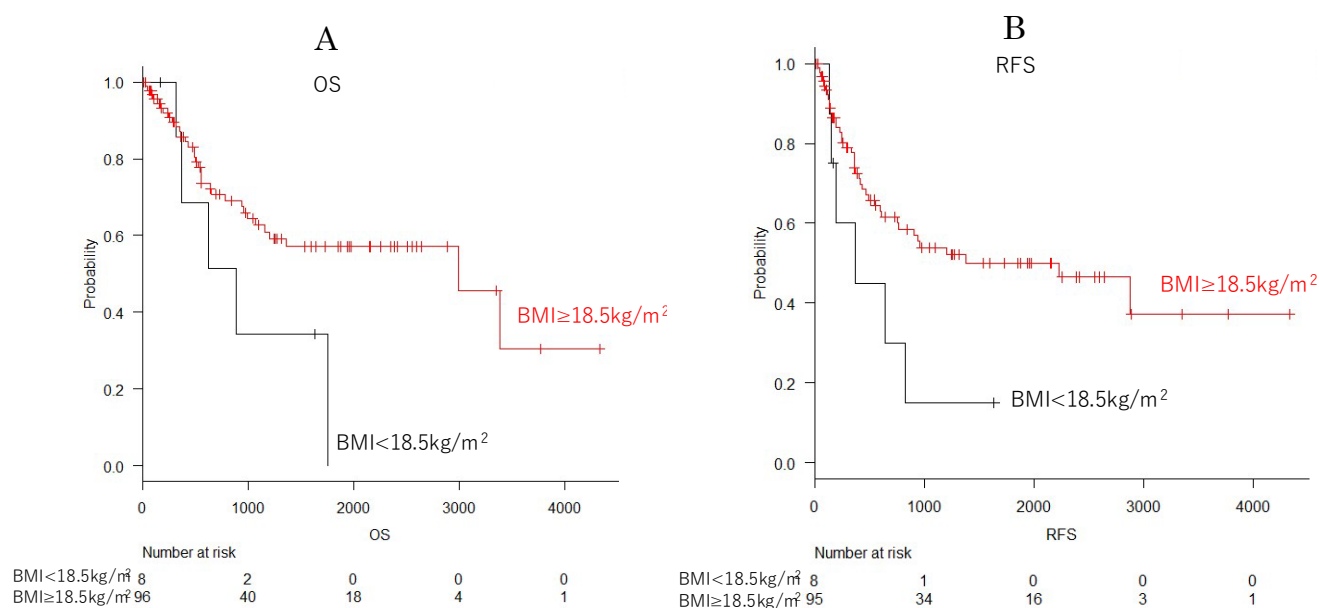


図 8. BMI のカットオフ値による生存解析

男性患者において BMI を 18.5kg/m² で 2 群に分けた。A: OS に関してログランク検定を行うと高値群で良好であったが有意差を認めなかった ($P=0.09$)。B: RFS に関してログランク検定を行うと高値群で良好であったが有意差を認めなかった ($P=0.05$)。

○ PNM score の妥当性の検討

研究 ①で設定した PNM score の妥当性の検討を、研究 ②の男性患者集団の術後合併症に関して行った (表 14)。その結果、PNM score 0 の群で CDIIIa 以上の合併症が有意に少なかった一方、OS、RFS に関しては有意差を認めなかった (図 9)。また研究 ①と同様に、男性患者において、BMI、PMI のかわりに PNM score を用いて OS、RFS に関して検討したところ、%VC、出血量、pStage が有意な予後因子であり、PNM score に有意差を認めなかった (表 15)。

表 14. 術後合併症に関する PNM score の妥当性の検討

PNM score	0 (n=45)	1/2 (n=76)	<i>P</i>
anastomotic leakage	6 (15%)	13 (18%)	0.81
pneumonia	8 (20%)	27 (38%)	0.07
recurrent nerve palsy	11 (27%)	18 (25%)	1
CD≥IIIa	8 (17%)	42 (55%)	<0.01
3y OS	65%	58%	0.28
3y RFS	62%	42%	0.1

*statistically significant

CD Clavien-Dindo, OS overall survival, RFS recurrence-free survival

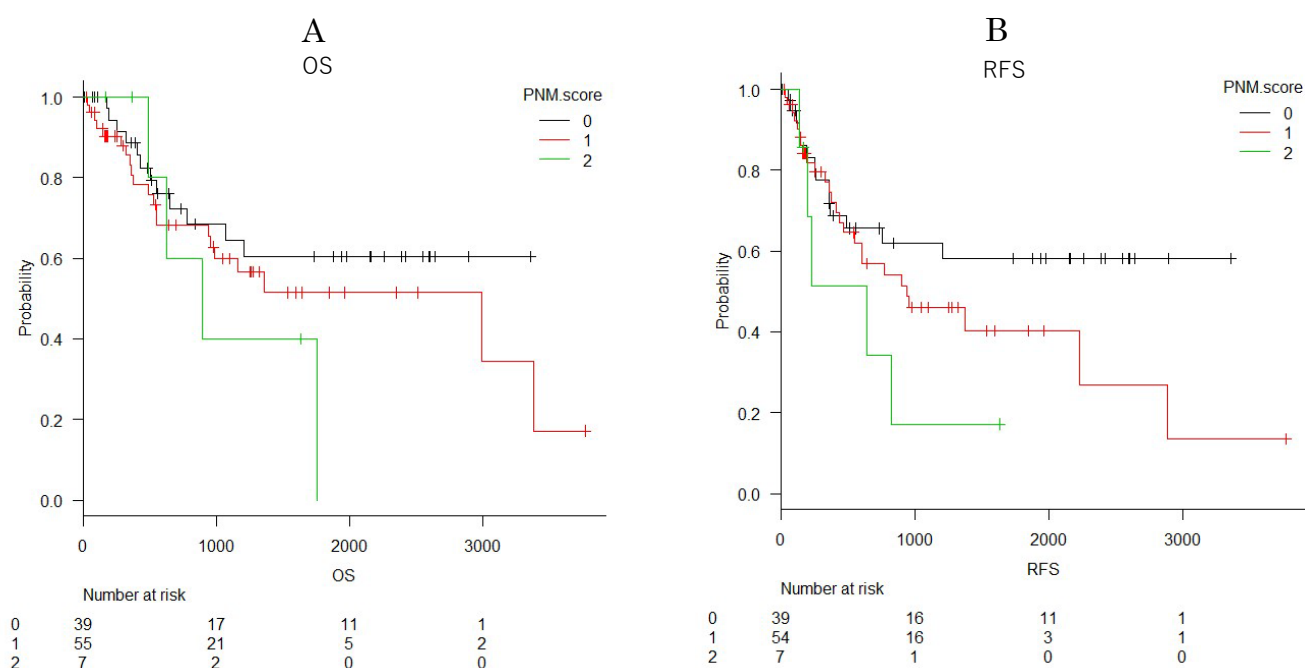


図 9. PNM score 別の生存比較

A: OS に関して PNM score ごとに Kaplan-Meier 曲線を算出しログランク検定を行ったところ、スコアが低値であるほど予後は良好であったが、有意差を認めなかった ($P=0.28$)。 B: RFS に関して PNM score ごとに Kaplan-Meier 曲線を算出しログランク検定を行ったところ、スコアが低値であるほど予後は良好であったが有意差を認めなかった ($P=0.1$)。

表 15. 男性における PNM score を含む生存に関する検討

variable	OS						RFS					
	univariate			multivariate			univariate			multivariate		
	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
age	1.02	0.97-1.07	0.47				1	0.96-1.04	0.92			
alcohol	1.03	0.50-2.14	0.93				1.03	0.53-1.96	0.94			
smoking	0.53	0.18-1.50	0.23				0.32	0.14-0.72	<0.01*	0.27	0.12-0.62	<0.01*
DM	1.53	0.53-4.42	0.43				1.29	0.50-3.32	0.6			
HT	0.81	0.37-1.78	0.59				0.85	0.43-1.68	0.64			
%VC	0.97	0.95-0.99	<0.01*	0.97	0.95-0.99	<0.01*	0.99	0.97-1.01	0.14			
FEV1.0%	1.02	0.99-1.05	0.29				1.01	0.99-1.04	0.3			
NAC	1.15	0.52-2.54	0.73				1.66	0.85-3.22	0.14			
bleeding	1.001	1.000-1.001	0.02*	1.001	1.000-1.001	0.02*	1	0.999-1.001	0.13			
operative time	1.002	0.999-1.004	0.08				1	0.99-1	0.07			
CD ≥ IIIa	1.67	0.86-3.23	0.13				1.94	1.07-3.53	0.03*	2.29	1.23-4.24	<0.01*
pStage (2-4)	3.03	1.38-6.66	<0.01*	2.55	1.14-5.70	0.02*	2.56	1.31-5.00	<0.01*	2.84	1.39-5.81	<0.01*
PNM score (2 点)	1.73	0.61-4.92	0.3				2.05	0.80-5.23	0.13			

*statistically significant

CD Clavien-Dindo, DM diabetes mellitus, FEV forced expiratory volume, HT hypertension, NAC neoadjuvant chemotherapy %VC percentage vital capacity, PNM preoperative nutritional and muscular

○ 小括

北海道大学消化器外科 II の食道癌患者においては、研究 ①で提唱した BMI のカットオフ値 18.5 kg/m^2 は術後成績との関連を認めなかったが、PMI のカットオフ値 $600 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ と PNM score は術後合併症の予測因子であった。

研究 ①、②の結果を総括すると以下の通りであった（表 16）。

表 16. 研究 ①、②の結果のまとめ

		年齢	PMI	BMI	PNM score	mGPS (B,C,D)	術前治療 (+)	手術時間	pT (2,3,4)	pN(+)	ly(+)	出血量	pStage (2-4)	%VC	喫煙	CD≥III	再建経路
男性 (研究①)	合併症	◎	○	◎	◎			○									
	OS	◎	○	◎	◎		◎	◎	○	○	◎						
	RFS			○	◎		◎	◎	◎	○	◎						
男性 (研究②)	合併症	○	◎		◎									○			◎
	OS											◎	◎	◎			
	RFS												◎		◎	◎	
女性 (研究①)	合併症																
	OS					○			○	◎							
	RFS					◎			○	◎							
女性 (研究②)	合併症													○			
	OS													○			
	RFS							○								○	

○：単変量解析で有意であった因子

◎：多変量解析で有意であった因子

考察

研究 ①では食道癌手術後の短期・長期成績に対して性別や BMI、骨格筋量が影響することが明らかとなった。また男性患者におけるそれらの適切なカットオフ値として PMI では $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ 、BMI では $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ と設定し、さらにそれらを組み合わせた指標である PNM score が予後予測に有効であることを明らかにした。

一方で、女性では mGPS が予後因子であり、術前の栄養状態や炎症状態が予後に関連する結果であった。骨格筋量と短期・長期予後の関連に性差がある原因としては、腫瘍の進行に伴う筋量の減少に性差があることが考えられる。男性では加齢とともに男性ホルモンが減少し、骨格筋量が減少するが、女性での減少は男性ほどではない。また女性では骨格筋量よりも筋力や身体機能が低下しやすいとされている (図 10)。

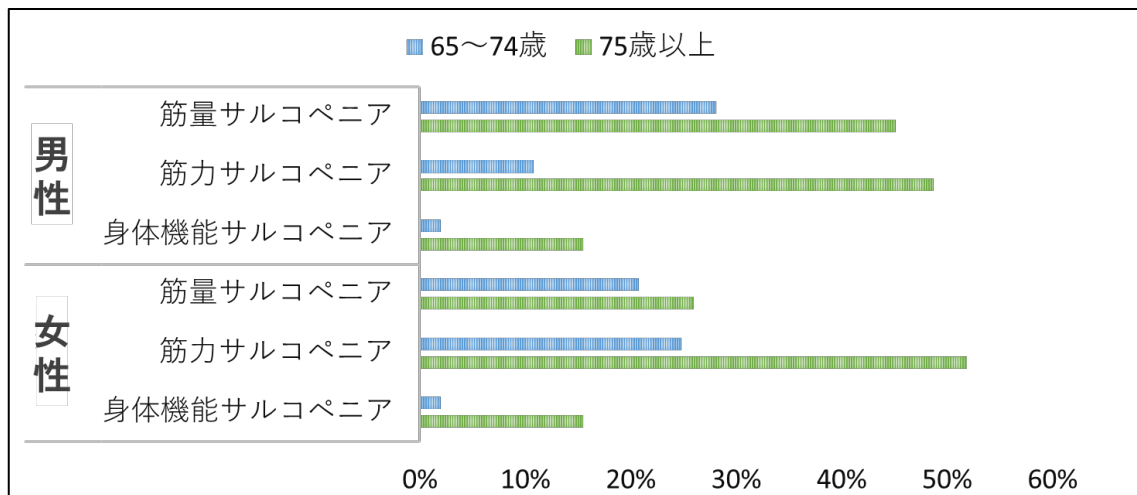


図 10. 性・年代別サルコペニア有病率

男性では加齢に伴い筋量、筋力の低下が顕著となるが、女性では男性よりも筋量の低下は少なく筋力の低下が大きい (図は Yuki et al., 2014 から引用)。

腫瘍の進行に伴う骨格筋量の減少もこれと同様であると考えられる。実際に研究 ①の集団において pStage0,1 と pStage2-4 の 2 群間で男女別に PMI を測定すると、pStage2-4 の群では PMI が男性で有意に低値であったが、女性では有意差を認めなかった (図 11)。腫瘍の進行に伴う筋量の減少は、男性に比較して女性では小さい結果であった。

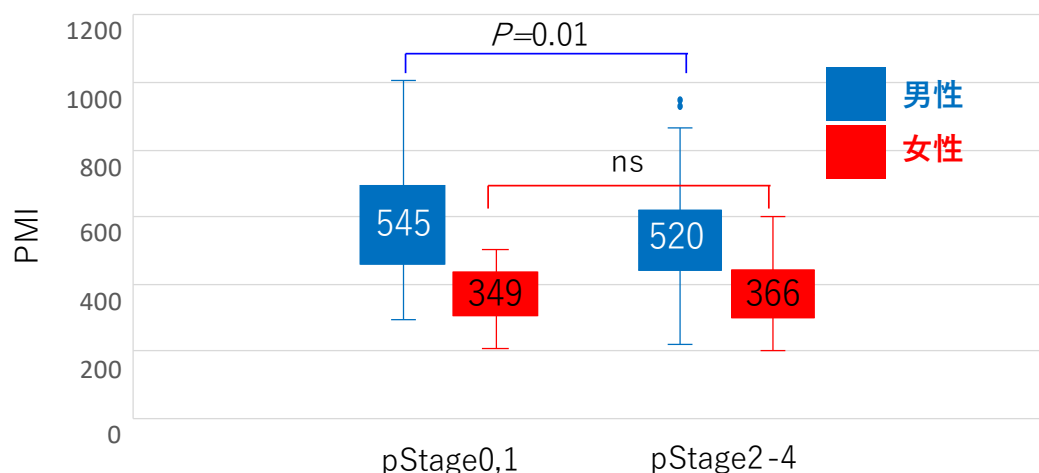


図 11. 腫瘍の進行に伴う男女別 PMI の比較

男性では pStage が高いほど PMI が有意に減少していた。一方、女性では pStage と PMI に有意差を認めなかった。

以上より、女性では骨格筋量のみで術後成績を予測することは不十分である可能性があり、サルコペニア診断に必要である筋力（握力測定）や身体機能（歩行速度や椅子立ち上がりテストなど）を含めて検討することが必要であると考えられる。

研究 ①では男性患者において PMI や BMI が予後因子となったが、それらのカットオフ値に関する報告は少ない。日本肝臓学会では男性の PMI のカットオフ値として $636 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ を提唱しているが (Hamaguchi et al., 2016)、これは肝移植のための若年健常成人ドナー集団から算出されたものであり、高齢者が多数を占める食道癌患者ではより低値であるべきと思われる。実際に $636 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ をカットオフ値とすると、研究 ①の男性患者の 75.6% がカットオフ値未満であった。

一方で、本研究で設定した PMI のカットオフ値 ($600 \text{ mm}^2/\text{m}^2$) を用いると、66% の男性患者がそれ未満であり、年齢が上がるにつれてカットオフ値未満の患者が増加した (65 歳未満 : 62%、65 歳以上 : 69%、75 歳以上 : 79%)。

男性患者における BMI のカットオフ値は、PMI と同様、CART によって算出し、近い数値であった一般的な正常下限値である $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ と設定した。研究 ①の男性患者でこのカットオフ値未満となったのは全体で 12% であり、年齢が上がるにつれて該当患者は減少したが、有意差はなかった (65 歳未満 : 15%、65 歳以上 : 9%、75 歳以上 : 6%)。

PMI と BMI から設定した PNM score は縫合不全などの合併症発生や長期予後予測する上で有用であるだけでなく、PNM score を改善させることで術後成績の向上が期待できるため、術前の栄養やリハビリの介入の必要性を予測するうえで有用であると考えられる (表 17)。

表 17. カットオフ値により 2 群に分類した PMI、BMI と PNM score ごとの年齢別比較

年齢(歳)	PMI<600	PMI≥600	<i>P</i>	BMI<18.5	BMI≥18.5	<i>P</i>	PNM score 0	PNM score 1	PNM score 2	<i>P</i>
	mm ² /m ²	mm ² /m ²		kg/m ²	kg/m ²		(n=129, 33%)	(n=219, 56%)	(n=42, 11%)	
	(n=258, 66%)	(n=132, 34%)		(n=46, 12%)	(n=344, 88%)					
-49	3 (27%)	8 (73%)	0.01*	1 (9%)	10 (91%)	0.22	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)	0.02*
50-64	108 (65%)	59 (35%)		26 (16%)	141 (84%)		57 (73%)	87 (52%)	23 (14%)	
65-74	110 (67%)	55 (33%)		16 (10%)	149 (90%)		54 (33%)	96 (58%)	15 (9%)	
75-	37 (79%)	10 (21%)		3 (6%)	44 (94%)		10 (21%)	34 (72%)	3 (7%)	
total	258 (66%)	132 (34%)		46 (12%)	344 (88%)		129 (33%)	219 (56%)	42 (11%)	

*statistically significant

BMI body mass index, PMI psoas muscle index, PNM preoperative nutritional and muscular

研究 ②では男性の術後合併症のみで PMI が関連し、PNM score は CDIIIa 以上の合併症発生の予測因子であった。BMI は術後合併症、長期予後に関連せず、PNM score は長期予後と関連しない結果であったが、BMI<18.5kg/m²の男性患者は12人(10%)、PNM score 2の男性患者は9人(7%)といずれも該当患者が少なく、有意差が得られなかった可能性が考えられる。

また、研究 ②では開胸手術が主であった研究 ①と異なり、ほぼ全例で胸腔鏡手術が施行されていた。症例数が研究 ①に比較して少ないことに加えて、胸腔鏡手術は、一般に低侵襲であり、また、術後の疼痛が開胸手術に比較して軽微であるため肺合併症が少なく、術前の骨格筋量や栄養状態が低下している患者でも術後の ADL が比較的よく保たれることから、長期予後に与える影響が少なかった可能性が考えられる。すなわち研究①では PMI は OS における予後予測因子ではあるが、RFS の予測因子ではなかった。このことから、骨格筋量と低栄養は癌の局所再発や転移などの癌そのものの進行には影響を与えないが、再発後の生存期間の延長に寄与していると考えられる。骨格筋量の少ない患者や低栄養の患者が手術侵襲の大きい開胸手術を受けた場合、術後 ADL の顕著な低下により再発後の治療を十分に受けることができない可能性や、再発してから死亡までの期間が短い可能性がある。一方で、開胸手術に比較して低侵襲である胸腔鏡手術では、PMI が低い患者であっても術後の ADL が保持され、再発後の治療に対する忍容性が維持されたことにより、OS への影響が少なかった可能性がある。

設定した BMI のカットオフ値である 18.5 kg/m² は、国際的な男性の平均 BMI である 24.9 kg/m² と比較すると低値であるが、欧米諸国では対象患者が少ないと考えられ、国内の日本人または東洋人においては有用である可能性がある。また、一般的に高 BMI では術後合併症や長期予後の不良が報告されているが、研究 ①②ともに BMI 高値や肥満のリスクについて言及できていない。研究 ②の男性集団において BMI の平均値は 22.2±3.0 kg/m² であり、BMI が正常上限値より高い 25 kg/m² 以上の対象は 17%であったが、術後合併症や OS に関して有意差を認めなかった。これは先述した通り、欧米諸国と比較して日本では高度な肥満が少なく、有意差が出なかった可能性が考えられる。

骨格筋量と術後成績との関連に性差があったが、先に述べたように女性では骨格筋量よりも筋力や身体機能の方が予後に影響する可能性があると考えられた。

研究 ②の男性の RFS に関する単変量解析では喫煙者で有意に予後が良好である結果であった。喫煙者が予後良好であることは一般論と矛盾するが、研究 ②の男性集団では喫煙者が大半を占めており、人数の少ない非喫煙者の予後が偶然良くなかったためこのような結果になったと考えられた (図 12)。

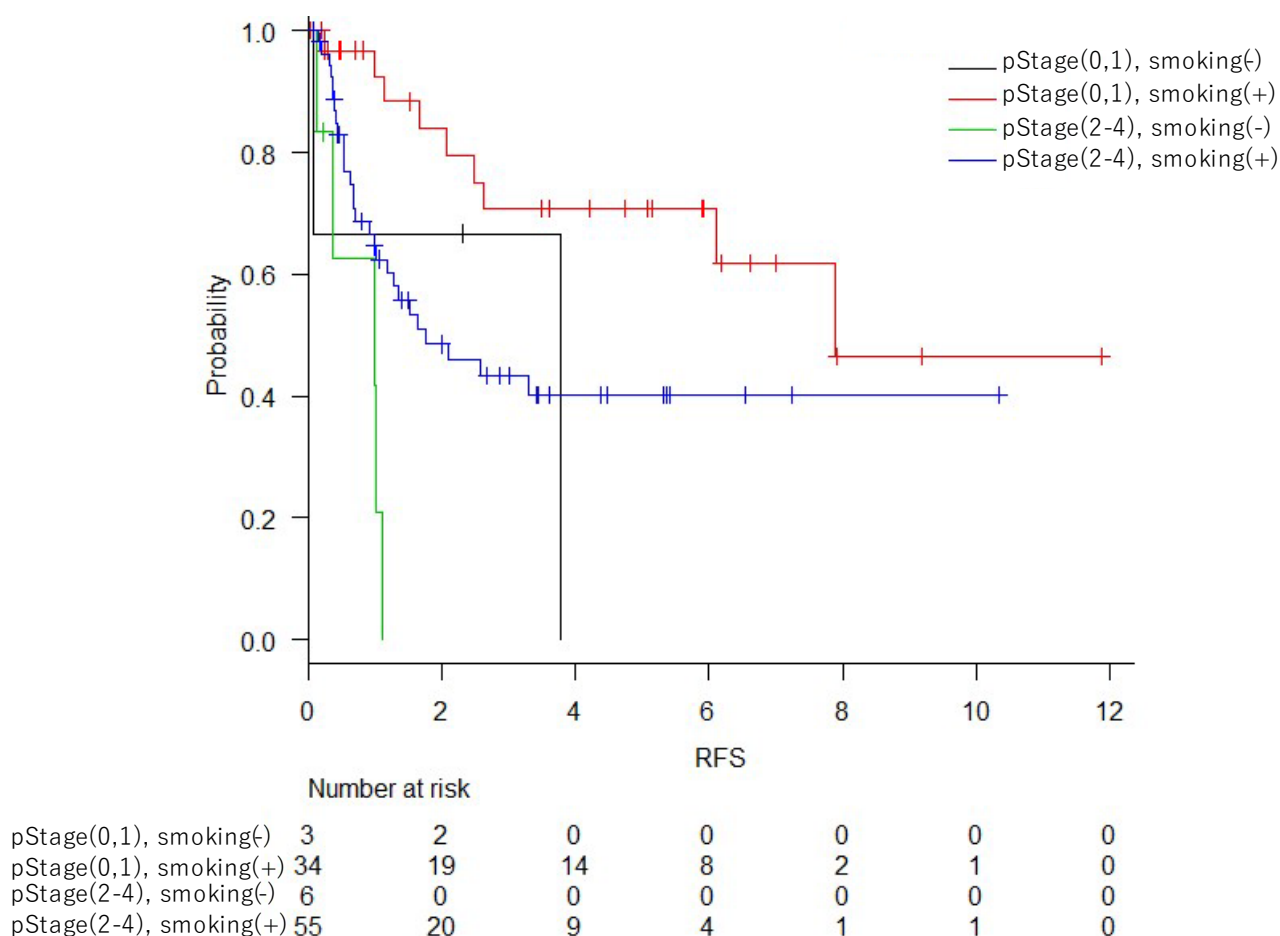


図 12. pStage、喫煙の有無別の RFS に関する Kaplan-Meier 曲線

pStage (0,1)では、非喫煙者群で予後が不良で(黒線と赤線)、pStage (2-4)では、非喫煙者群で予後が不良であった(緑線と青線)。

本研究の limitation を述べる。研究 ①②ともに先に述べた通り、AWGS によるサルコペニアの診断には骨格筋量だけでなく、筋力と身体機能を計測する必要がある。これは骨格筋量よりも筋力や身体機能が予後に影響する可能性が示唆された女性患者において特に重要であったと考えられる。また、骨格筋量の測定方法は BIA 法や DXA 法が勧められているが、研究 ①②ともに CT を用いている。また、本研究では L3 領域の大腰筋面積のみを測定したが、近年では筋肉内の脂肪の蓄積や線維化により低下する筋肉の質を定量化するために、CT 値を用いた評価も提唱されており(Mizuno et al., 2021)、今後のさらなる検討が期待される。

研究 ①は単施設における後方視的なものであるため、提唱した PMI や BMI のカットオフ値は多施設において妥当性を検討する必要がある。さらに、PMI や BMI を改善するためのリハビリテーションや栄養療法などの術前介入により、術後合併症や長期予後の改善が得られるのか、前方視的な試験が必要である。

本研究から導き出される今後の課題を以下に述べる。本研究は食道癌における骨格筋量のみを研究の対象としているが、癌患者におけるサルコペニアは疾患に関わらず老化や入院による運動量の減少などによる同化作用の低下と、腫瘍による炎症と悪液質、消化管障害と絶食、術前治療などによる異化作用の亢進からなる共通のメカニズムによって引き起こされる。本研究では男性の食道癌患者に対する骨格筋量のカットオフ値を設定したが、他の癌腫においても同様の結果が得られるかについてさらなる検討が必要である。また、骨格筋量の低下した患者に対する予後改善に有効な介入方法も検討しなければならない。

なお、本研究では女性の食道癌患者における骨格筋量は合併症と予後への関連を認めなかった。今後、女性患者に対する術前のリハビリテーション介入はどのように行うべきかについての検討が必要である。また、本研究は後方視的な検討であることから、歩行速度や握力などの一般的に用いられる他のサルコペニアの指標が女性患者の合併症と予後に対する影響は検討出来なかった。これらの指標が女性のハイリスク患者の抽出に有効かどうかについても更なる検討が必要である。

結論

① 本研究全体から得られた新知見

- ・開胸手術が主であった研究 ①より、男性の食道癌患者において術前の骨格筋量や BMI は術後の短期・長期成績と関連することが明らかとなった。
- ・そのカットオフ値として PMI $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ 、BMI $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ が適切であると考えられ、それらより作成された PNM score は男性食道癌患者の予後予測スコアとして有用である可能性が示唆された。
- ・研究 ②は鏡視下手術が主であったが、研究 ①で設定した PMI のカットオフ値である $600\text{mm}^2/\text{m}^2$ と PNM score は男性食道癌患者における術後合併症の発生を予測する上で有用であることが明らかとなった。

② 新知見の意義

男性食道癌患者における術前の PMI や BMI の適切なカットオフ値の提唱をした報告はこれまでにない。また、それらより新たに作成された PNM score とその有用性に関しても初めて報告した。術前の PMI や BMI の改善により術後成績が改善する可能性があるため、術前の適切な介入方法を検討する必要がある。

③ 本研究から得られた新知見による今後の研究の展開

男性食道癌患者において本研究と同様に術前の PMI や BMI、PNM score が術後成績と関連するかを多施設で検証を行う必要がある。

PMI や BMI の増加が術後成績を改善する可能性があるため、術前のリハビリテーションや栄養療法による介入が検討される。ただし、食道癌では cStage により治療法（手術先行、術前化学療法、術前放射線化学療法など）が異なるため、手術先行例と術前治療例に分けて、介入対象や介入方法の検討を行う必要がある。

④ 今後の課題

本研究では男性食道癌患者において骨格筋量と術後成績の関連を認めたが、女性では関連を認めなかった。今後は骨格筋量にのみではなく、サルコペニア診断に必要な筋力、身体機能を含めて検討し、女性患者における術前のサルコペニアと術後成績との関連性の有無をさらに検討したい。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究全般にわたり直接ご指導・ご鞭撻を賜りました七戸俊明先生（北海道大学大学院・医学研究院・消化器外科教室Ⅱ 准教授）に深く感謝申し上げます。

また、本研究の機会を与えてくださいました恵佑会札幌病院の細川正夫会長、北海道大学大学院・医学研究院・消化器外科教室Ⅱ 平野聡教授に謝意を表します。最後に本研究の遂行や学位論文の製本にあたり、様々な点でご助言を頂きました皆様、また研究対象となった患者様に厚く御礼を申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Breiman L. (1984). Classification and regression trees (Wadsworth statistics/probability). (Boca Raton: Chapman & Hall)
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM., et al. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging*. 39, 412–423.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 240, 205–213.
- Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N, Uemoto S. (2010). Proposal for new diagnostic criteria of low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition*. 32, 1200–1205.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 61, 69-90.
- Kanda Y. (2013). Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZ R” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48,452-458.
- Miki C, Kusunoki M. (2010). Perioperative nutritional management in various clinical condition: diseases of lower digestive system. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 111, 368–372.
- Mizuno T, Matsui Y, Tomida M, Suzuki Y, Nishita Y, Tange C, Shimokata H, Imagama S, Otsuka R, Arai H. (2021). Differences in the mass and quality of the quadriceps with age and sex and their relationships with knee extension strength. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 12, 900-912.
- Morita M, Otsu H, Kawano H, Kasagi Y, Kimura Y, Saeki H, Ando K, Ida S, Oki E, Tokunaga E., et al. (2014). Gender differences in prognosis after esophagectomy

for esophageal cancer. *Surg Today*. 44, 505–512.

Nakamura N, Hara T, Shibata Y, Matsumoto T, Nakamura H, Ninomiya S, Kito Y, Kitagawa J, Kanemura N, Goto N., et al. (2015). Sarcopenia is an independent prognostic factor in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 94, 2043–2053.

Nakashima Y, Saeki H, Nakanishi R, Sugiyama M, Kurashige J, Oki E, Maehara Y. (2018). Assessment of sarcopenia as a predictor of poor outcomes after esophagectomy in elderly patients with esophageal cancer. *Ann Surg*. 267, 1100-1104

Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, Tsunoda S, Hisamori S, Sakai Y. (2016). Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 113, 678–684.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP., (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5, 649-55.

Onodera T, Goseki N, Kosaki G., (1984). Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 85, 1001–1005.

R Ihaka, Gentleman R., (1996). R: a language for data analysis and graphics. *J. Comp. Graph. Stat*. 5, 299-314.

Rosenberg IH. (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr (Suppl)* 127, 990S-991S.

Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, Udagawa H, Osugi H, Matsubara H, Konno H, Seto Y, Kitagawa Y. (2017). Comparison of short-term outcomes between open and minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer using a nationwide database in Japan. *Ann Surg Oncol*. 24, 1821–7.

Yuki A, Shimokata H., (2014). Sarcopenia among Japanese elderly. Igakunoayumi. 248, 649-654

荒井秀典., (2020). サルコペニア・フレイル指導士テキスト. 25-30.

サルコペニア診療ガイドライン作成委員会., (2017). サルコペニア診療ガイドライン. 東京: ライフサイエンス出版株式会社

食道癌診療ガイドライン検討委員会. (2017). 食道癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版