

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

柿沼 一隆

専攻分野：内科学

コース：呼吸器内科

指導教授：峯下 昌道

主論文の題目：

Differences in Skeletal Muscle Loss Caused by Cytotoxic Chemotherapy and Molecular Targeted Therapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

(進行非小細胞肺癌患者における殺細胞性抗癌剤と分子標的薬による骨格筋量の差異の検討)

共著者：

Hazime Tsuruoka, Kei Morikawa, Naoki Furuya, Takeo Inoue, Teruomi Miyazawa, Masamichi Mineshita

緒言

進行非小細胞肺癌の化学療法は、ドライバー遺伝子変異を有するものでは分子標的薬が使用され、従来のプラチナ製剤と第3世代抗癌剤との併用と比較し、無増悪生存期間等の改善をみとめ、副作用も軽度であることが知られている。

がん悪液質は、体重減少、食欲不振、骨格筋量の低下を伴う複合的な栄養不良の症候群である。サルコペニアは進行性および全身性の骨格筋量と筋肉機能低下を特徴とする症候群であり、がん悪液質の中核となっている。サルコペニアを有する原発性肺癌患者では化学療法の継続が難

しく、予後も不良である

第3腰椎の骨格筋断面積 (L3 skeletal muscle area; L3SMA) は全身の骨格筋量と相関があり、L3SMA を身長 (m) の2乗で除した L3 skeletal mass index (L3SMI) はサルコペニアの評価が可能であり、CT 検査から簡便に測定することができる。進行肺癌に対する化学療法は筋肉量を低下させることが報告されているが、殺細胞性抗癌剤と Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor などの分子標的薬では治療前後の筋肉量の変化に差があるか否かに関しては未だ報告がない。

本研究では非小細胞肺癌患者における化学療法ごとの筋肉量の変化の違いを後方視的に検討した。

#### 方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院で2012年1月から2014年12月まで期間で、ステージIV期の非小細胞肺癌と診断され、初回化学療法が施行された患者で、治療前後のCT検査を施行されており、第3腰椎レベルまでが撮像されているものを対象とした。患者は殺細胞性抗癌剤治療群と分子標的薬治療群の2群に振り分けた。

治療前後のCT検査で半自動画像解析ソフト ImageJ を使用し、前後の L3SMA 計測し、L3SMI を算出した。治療前の L3SMI を1としたときの治療後の L3SMI の比率 (L3SMI ratio) を比較し、後方視的に検討した。

なお本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認第3619号) の承認を得たものである。統計解析は Wilcoxon 検定を用いた。

#### 結果

118例が対象となった。うち42例は評価可能なCT検査がなく、7例は治療後のCT検査が施行されず、4例は1次治療中に死亡しており除

外した。治療前後の L3SMI が評価可能であった症例はIV期非小細胞肺癌患者 118 例うち 65 例 (55.0%) であった。

65 例のうち殺細胞性抗癌剤治療群は 44 例 (67.7%)、分子標的薬治療群は 21 例 (32.3%) であった。L3SMA は殺細胞性抗癌剤で分子標的薬治療群と比較し、有意に治療前後で減少していた ( $p=0.03$ )。

L3SMI ratio は殺細胞性抗癌剤群では 0.91、分子標的薬治療群では 0.97 であり、分子標的薬治療群で有意に筋肉量低下の抑制が認められた ( $p=0.0188$ )。

## 考察

本研究では、進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法では骨格筋量の低下をみとめた。分子標的薬治療群では殺細胞性抗癌剤治療群と比較し、有意に骨格筋量の低下が少なかった。本研究は、はじめて進行非小細胞肺癌患者で化学療法ごとに筋肉量の低下に差があることを示したものである。

両群ともに平均の L3SMA は低下していたが、両群とも一部の患者で骨格筋量の増加をみとめた。一般的に、抗癌剤治療は骨格筋量を低下させるが、一部の患者で筋肉量の低下を抑制することが知られている。抗癌剤治療が骨格筋量を維持もしくは増加させる原因は知られていないが、本研究における両群の骨格筋量減少の差は、治療以外にいくつかの可能性が示唆された。一つは、治療群ごとの副作用違いである。殺細胞性抗癌剤は分子標的薬と比較し、嘔気、嘔吐、倦怠感などの副作用が軽度であり、上記の副作用は食欲低下を引き起こし、骨格筋量の低下を生じた可能性がある。次に、治療の奏効率の差である。治療の奏効率が筋肉量との関連を示唆する報告があるが、本研究では分子標的治療薬群で有意に奏効率は高かったが、L3SMI ratio との相関はなかった。最後に、両

群における男女比の違いである。男性は抗癌剤治療における骨格筋量がより減少することが知られており、本研究では殺細胞性抗癌剤治療群では男性の比率が分子標的治療薬群と比較し高いことが、影響している可能性がある。

本研究には以下のような限界がある。第一に少数例の後方視的な研究であることである。第二に計測に用いた CT 検査が治療前後それぞれ 1 スライスであることである。第三に、患者の身体機能の計測を行えなかったことである。第四に筋肉量減少の差がそれぞれの治療薬の差ではなく、腫瘍の生物学的影響の可能性があることである。

## 結論

進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法では、分子標的薬治療、殺細胞性抗癌剤治療の両群で L3SMI の低下は認められた。しかし、分子標的治療は殺細胞性抗癌剤治療と比較し、L3SMI 低下の有意な抑制が認められた。