

# 癌微小環境に着目したサルコペニアが膵癌患者予後を不良にするメカニズムの解明

公益財団法人癌研究会 がん研有明病院

武田 剛志

## I 要 旨

サルコペニア（癌による骨格筋量低下）は消化器癌領域を中心に癌の予後不良因子と考えられている。しかし、サルコペニアが膵癌の進行を促進する分子メカニズムについて、ヒト膵癌の微小環境に着目した検討はされていない。本研究では、膵癌切除症例において、診断時のサルコペニアが膵癌患者の微小環境において遺伝子発現プロファイルにどのように影響を与えるか検討するとともに、膵癌の予後に対してサルコペニアと交互作用する因子を同定することを目的とした。がん研究会有明病院において、2005年から2017年の間に膵切除術が行われた膵癌患者 675 例を対象とし、膵癌診断時のサルコペニアの有無で、患者背景、分子異常および予後を比較した。サルコペニア群と非サルコペニア群で、年齢に有意差はなかったが、サルコペニア群で女性（65% vs. 36%、 $p < 0.001$ ）および膵頭部癌（73% vs. 63%、 $p = 0.021$ ）の割合が高く、術後補助化学療法の導入率は低かった（71% vs. 81%、 $p = 0.007$ ）。また、サルコペニア群で、無病生存期間（11.1ヶ月 vs. 14.8ヶ月、 $p = 0.011$ ）および全生存期間（20.0ヶ月 vs. 29.4ヶ月、 $p = 0.023$ ）は有意に不良であった。膵癌の主要な分子異常（KRAS、CDKN2A、TP53、SMAD4）に関しては、サルコペニア群で TP53 変異の割合が高かった（62% vs. 49%、 $p = 0.005$ ）。膵癌進行におけるサルコペニアの分子機序の解明のためには、更なる詳細な検討が必要である。

## II 背景・目的

膵癌は5年生存率が10%未満の最も予後が不良な難治癌の代表である。膵癌患者の予後改善のためには、早期診断法の確立の他、予後規定因子の同定およびそれに対する治療介入が重要である。サルコペニアは、筋肉量が減少する病態であるが、担癌患者においては加齢による一次性サルコペニアの他、腫瘍（カヘキシア）による二次性サルコペニアが重要な課題であり、消化器癌領域を中心にサルコペニアが予後不良因子であるとする報告が増えている<sup>1)</sup>。サルコペニアは、膵癌において特に頻度が高く、膵癌の強い予後不良因子の一つであり、重要な治療ターゲットと考えられる。サルコペニアに対しては、栄養指導および運動療法が有効とする報告もあるが、十分なエビデンスはない。近年、膵癌を含めた消化器癌患者を対象に、サルコペニア（カヘキシア）をターゲットとしたグレリン様作用薬が、除脂肪体重の維持・増加および食欲不振の改善に有効であったことが報告され<sup>2)</sup>、治療ターゲットとして大きな脚光をあびている。

サルコペニアが膵癌の進行を促進する分子メカニズムに関する先行研究は、マウスなどの動物モデルでの検討のみで、ヒト膵癌の微小環境に着目した検討はされていない。ヒトでの膵癌進行におけるサルコペニアの分子メカニズムを解明できれば、新たな治療ターゲットの開拓につながる可能性があり、更には膵癌患者の予後改善に寄与することも期待できると考えられた

ため、今回の研究を計画した。本研究では、膀胱癌切除症例において、診断時のサルコペニアが膀胱癌患者の微小環境において遺伝子発現プロファイルにどのように影響を与えるか検討するとともに、膀胱癌の予後に対してサルコペニアと交互作用する因子を同定することを目的とした。

### Ⅲ 方 法

がん研究会有明病院において、2005年から2017年の間に膀胱切除術が行われた膀胱癌患者675例を対象とした。本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て行った。電子カルテより、患者の臨床学的データ（患者背景、術後補助化学療法の有無、術後再発、予後など）・病理学的データを取得した。

サルコペニアを含めた体組成の解析は、三次元画像解析ソフト（SYNAPSE VINCENT、FUJIFILM社）を使用した。CTの第3腰椎レベルで全骨格筋面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積の他、筋肉内脂肪化の指標としてmean muscle attenuationを測定した。各パラメータについては、2断面（5mm離れた）での測定値の平均値を使用し、測定値のばらつきを補正した。CTの第3腰椎レベルで測定した全骨格筋面積を身長<sup>2</sup>で除し、骨格筋指数を求めた。サルコペニアの有無は、日本肝臓学会が提唱するサルコペニアの判定基準（骨格筋指数のカットオフ値：男性 42 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性 38 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>）で評価した。

分子病理学的解析は、膀胱癌切除例のホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed paraffin-embedded [FFPE]）標本のブロックを使用し、腫瘍の病理学的特徴を評価した（腫瘍径、分化度、血管浸潤など）。膀胱癌の基本分

子マーカーとして、KRAS変異をdroplet digital PCRで評価し、TP53 / CDKN2A (p16) / SMAD4を免疫染色で評価し、サルコペニアの有無との相関関係を検討した。また、生存解析で、サルコペニアの有無と予後の関連が、腫瘍の分子病理学的特徴によってどのように異なるか統合解析を行った。

### Ⅳ 結 果

膀胱癌切除675例のうち、診断時にサルコペニアは139例（21%）で認めた。サルコペニアの有無での患者背景の比較を表1に示す。サルコペニア群と非サルコペニア群で、年齢に有意差はなかったが、サルコペニア群で女性の割合が多く（65% vs. 36%、 $p < 0.001$ ）、膀胱頭部癌の割合が高かった（73% vs. 63%、 $p = 0.021$ ）。病理学的には、サルコペニア群で静脈侵襲の割合が高かった（65% vs. 54%、 $p = 0.018$ ）が、平均腫瘍径、リンパ管侵襲、膀胱内神経叢浸潤、腫瘍の遺残、進行度分類は両群で有意差はなかった。また、術後補助化学療法の導入率は、サルコペニア群で有意に低かった（71% vs. 81%、 $p = 0.007$ ）。膀胱癌の主要な分子異常（KRAS、CDKN2A、TP53、SMAD4）に関しては、サルコペニア群でTP53変異の割合が高かった（62% vs. 49%、 $p = 0.005$ ）。

観察期間内に507例（サルコペニア群112例 [81%]、非サルコペニア群395例 [75%]）の死亡を認めた。サルコペニアの有無での無病生存期間および全生存期間の比較のカプランマイヤー曲線を図1に示す。サルコペニア群で、無病生存期間（11.1ヶ月 vs. 14.8ヶ月、 $p = 0.011$ ）および全生存期間（20.0ヶ月 vs. 29.4ヶ月、 $p = 0.023$ ）は有意に不良であった。

表 1 サルコペニアの有無での患者背景の比較

	サルコペニア群 n = 139	非サルコペニア群 n = 536	P 値
平均年齢±標準偏差、歳	67.2±9.5	65.9±9.5	0.149
性別			
男性/女性	48 (35%)/91 (65%)	341 (64%)/195 (36%)	< 0.001
原発部位			
頭部/体尾部	102 (73%)/37 (27%)	337 (63%)/199 (37%)	0.021
組織型			
腺癌/腺扁平上皮癌	135 (97%)/4 (3%)	525 (98%)/11 (2%)	0.556
分化度			
高分化-中分化/低分化	80 (59%)/55 (41%)	344 (66%)/181 (34%)	0.176
リンパ管侵襲			
ly0-1/ly2-3	83 (60%)/56 (40%)	356 (66%)/180 (34%)	0.140
静脈侵襲			
v0-1/v2-3	48 (35%)/91 (65%)	245 (46%)/291 (54%)	0.018
膵内神経浸潤			
ne0-1/ne2-3	47 (34%)/92 (66%)	198 (37%)/338 (63%)	0.494
平均腫瘍径±標準偏差、cm	3.7±1.5	3.5±1.6	0.271
進行度分類(UICC stage)			
I/II/III/IV	28 (20%)/62 (45%)/42 (30%)/7 (5%)	137 (26%)/237 (44%)/127 (24%)/35 (7%)	0.308
腫瘍の遺残			
R0/R1/R2	116 (83%)/22 (16%)/1 (1%)	416 (78%)/117 (22%)/3 (1%)	0.293
術後補助化学療法			
有/無	98 (71%)/41 (30%)	434 (81%)/102 (19%)	0.007
KRAS mutation			
Wild type/Mutant	3 (2%)/136 (98%)	7 (1%)/529 (99%)	0.459
CDKN2A expression			
Intact/Lost	27 (19%)/112 (81%)	95 (18%)/440 (82%)	0.649
TP53 expression			
Intact/Aberrant	53 (38%)/86 (62%)	275 (51%)/260 (49%)	0.005
SMAD4			
Intact/Lost	53 (38%)/86 (62%)	236 (44%)/298 (56%)	0.198

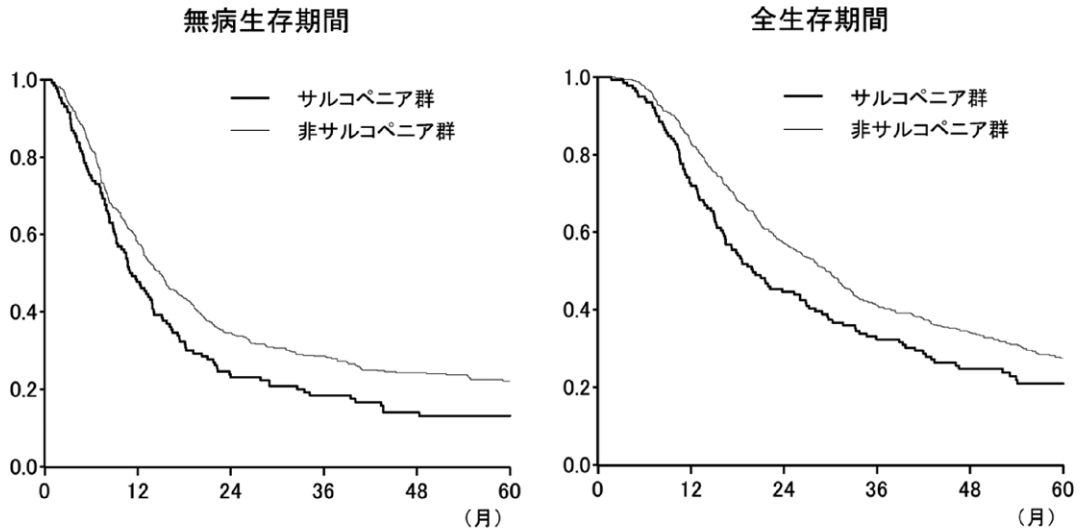


図1 サルコペニアの有無での無病生存期間および全生存期間の比較

## V 考 査

本研究では、膀胱癌切除 675 例の大規模コホートを用いて、サルコペニアの意義について検討した。まず、サルコペニアは、女性および膀胱頭部癌の割合が多く、術後補助化学療法の導入率が有意に低かったことを見いだした。次に、サルコペニアは、無病生存期間および全生存期間が有意に短く、予後不良因子であることを示した。

サルコペニアは、加齢または疾患に伴う骨格筋量の減少および骨格筋量の低下と定義され、身体能力の低下につながる衰弱性の症候群である。膀胱癌は高齢者に発症することが多く、食欲不振や体重減少も高頻度に認めるため、サルコペニアの頻度が高いと言われており、重要な検討課題である。サルコペニアは、消化器癌領域を中心に、術後合併症、化学療法の認容性・有害事象・治療効果、予後との関連が報告されているが、高齢者切除不能膀胱癌においても同様に予後不良因子になりうることを以前報告した。本研究では、大規模コホートでサルコペニアが

有意に予後不良因子であることを示したことは意義が大きいと考えられる。

本研究では、サルコペニアの有無で年齢に有意差は認めなかった。これは、膀胱癌では、サルコペニアの病態形成において、加齢の影響よりも、腫瘍の影響が大きいことが示唆される。サルコペニアが女性に多かった理由としては、筋肉量の減少と骨量の減少は密接に関連するとする報告もあり<sup>3)</sup>、女性で閉経による骨量の減少が大きいことが影響している可能性がある。また、膀胱頭部癌は、膀胱外分泌機能不全や十二指腸閉塞による栄養障害を伴うことが多いと考えられ、筋肉量の減少が進行しやすいと推測される。術後補助化学療法の導入率については、手術侵襲や術後合併症の影響もあると考えられるため、今後追加の検討が必要であると考えている。

今後は、腫瘍の免疫学的特徴として、組織像での腫瘍浸潤性リンパ球や tertiary lymphoid structure の他、T リンパ球浸潤浸潤のレベル (CD3+ 全 T 細胞 / CD8 細胞障害性 T 細胞) を免疫染色で評価し、サルコペニアの有無での癌

の微小環境の特徴を検証する予定である。今回の研究の結果と合わせて、サルコペニアの病態解明、更には新たな治療ターゲットの開拓につながると考えている。

## VI 結 語

サルコペニアは、女性および膵頭部癌の割合が多く、術後補助化学療法の導入率が有意に低かった。サルコペニアは、膵癌の主要な分子異常である TP53 変異と関連し、無病生存期間および全生存期間が有意に短く、予後不良因子であった。

### 参考文献

- 1) Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013; 31(12): 1539-47. Epub 2013/03/27.
- 2) Hamauchi S, Furuse J, Takano T, Munemoto Y, Furuya K, Baba H, et al. A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin (ONO-7643) in advanced gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia. *Cancer*. 2019; 125(23): 4294-302. Epub 2019/08/16.
- 3) Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *Journal of cellular biochemistry*. 2015; 116(5): 687-95. Epub 2014/12/19.