

# 膵癌のオステオペニアと癌悪性化メカニズムの解明

自治医科大学 消化器一般移植外科

渡 部 純

## I 要 旨

目的：オステオペニアは骨密度低下を示し、近年様々な癌の予後因子として報告されている。しかし、骨密度は術前化学（放射線）療法の影響を受けるため、膵癌におけるオステオペニアの予後因子としての影響については定まっていない。本研究は、術前化学（放射線）療法の有無に基づいて、膵癌根治的手術患者におけるオステオペニアの予後への影響を調べることを目的とした。

方法：2007年から2020年の間に治癒切除を受けた膵癌患者91人を後方視的に評価した。術前オステオペニアはCT画像において第11胸椎で推定された低骨密度と定義し、比較対象は正常骨密度とした。主要アウトカムは全生存期間と1年以内の早期再発とし、Cox 比例ハザードモデルを使用して評価した。また、術前化学放射線療法を受けていない患者について、術前オステオペニアの全生存、無再発生存に対する影響をランダム効果メタ分析で評価した。

結果：追跡期間は24ヶ月、術前化学（放射線）療法を受けた患者は41人だった。術前化学（放射線）療法を受けた患者において、オステオペニアは全生存（HR 0.11, 95% CI 0.21-0.53,  $p = 0.006$ ）、早期再発（HR 0.18, 95% CI 0.03-0.96,  $p = 0.045$ ）共に独立した抑制因子だった。メタ分析

では、術前化学療法を受けていない患者において、オステオペニアは全生存（HR 1.90, 95% CI 1.00-3.61,  $I^2 = 72\%$ ）と無再発生存（HR 1.60, 95% CI 0.97-2.65,  $I^2 = 72\%$ ）のリスク因子だった。

結論：術前オステオペニアは膵癌手術患者において術前化学放射線療法の有無で長期アウトカムの危険因子と抑制因子になり得る。今後更なるメカニズムの研究が必要だ。

## II 目 的

本研究は、術前化学療法の有無に基づいて、膵癌根治的手術患者におけるオステオペニアの予後への影響を調べることを目的とした。

## III 方 法

本研究では、2007年10月から2020年10月までに自治医科大学で膵癌の根治的切除を受けた91人を対象とした。本研究のプロトコルは倫理委員会によって承認され（A20-110）、ヘルシンキ宣言の規則に準拠した。標準治療は、膵頭部癌に対しては幽門輪温存膵頭十二指腸切除術、膵体尾部癌に対しては膵尾部切除術だった。一部の患者では、施設のプロトコルに従って、術前化学（放射線）療法を受けた。術前化学放射線療法は断端リスクに基づいて外科医と腫瘍医の推奨に従って決定された。また、補助化学療法としてS1、ゲムシタビン、ゲムシタ

ビン・ナブパクリタキセルで治療されました。術後合併症は Clavien-Dindo 分類に従って、軽度（グレード2以下）または重度（グレード3A以上）に分類された。術後のフォローアップは、3か月毎、5年以降は必要に応じて年1回血液検査や画像検査が行われました。再発はCT画像所見で確認された。死亡は電子カルテもしくは電話によるフォローアップで確認した。

オステオペニアは術前1か月以内に撮影されたCT画像によって評価された。第11胸椎レベルの非造影画像が使用された。骨密度は椎骨中央部の円内の平均ピクセル密度を計算することにより海綿骨で測定された。以前の研究で、二重エネルギー X線吸収測定法を参照標準として使用した場合、CT画像の閾値160HUが骨粗鬆症の感度90%を示したため、骨密度<160HUの患者はオステオペニアあり、骨密度 $\geq$ 160HUはオステオペニアなしと分類した。

カテゴリー変数は数と百分率、連続変数は平均値（標準偏差）または中央値（範囲）で表した。カテゴリー変数についてはカイ二乗検定もしくはフィッシャー正確検定、連続変数および順序変数については Mann-Whitney U 検定を用いて群間比較を行った。以前の研究に基づくと、CEAとCA19-9のカットオフ値はそれぞれ5と37だった。全生存期間は、手術日から死亡もしくは最後の追跡日まで、1年以内の早期再発は、手術日から1年以内の再発または死亡、最後の追跡日まで測定された。全生存と早期再

発のハザード比と95%信頼区間は、Cox比例ハザードモデルを使用して計算された。多変量モデルには、単変量解析で $P < 0.1$ の因子、および潜在的な臨床的に重要な因子が含まれた。全てのデータは、STATA 16.0 (Stata Corp., TX, USA) によって分析された。統計学的な有意差は、 $p$  値  $< 0.05$  として設定された。

#### IV 結 果

研究期間中、91人のうち、合計36人が死亡した。追跡期間の中央値は24（範囲、1～51）か月だった。骨密度の中央値は133（四分位範囲、106～174）HUだった。91人のうち、41人は術前化学療法を受け、50人は術前化学療法を受けなかった。術前化学療法の有無で術前化学療法の有無で患者の背景、臨床病理学的要因は差がなかった。

表1は、術前化学療法の有無に基づく全生存と無再発生存に対する単変量解析と多変量解析を示している。術前化学療法を受けた患者において、オステオペニアは全生存（HR 0.11, 95% CI 0.21-0.53,  $p = 0.006$ ）、早期再発（HR 0.18, 95% CI 0.03-0.96,  $p = 0.045$ ）共に独立した抑制因子だった。術前化学療法を受けていない患者において、オステオペニアは全生存（HR 1.77, 95% CI 0.63-4.97,  $p = 0.28$ ）、早期再発（HR 1.89, 95% CI 0.69-5.13,  $p = 0.21$ ）共に悪化させる傾向はあったが、統計学的有意差は認めなかった。

表 1 術前化学療法の有無に基づく全生存と早期再発に対する単変量解析と多変量解析

因子	単変量			多変量		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
<b>全生存</b>						
術前化学療法あり						
オステオペニア	0.132	0.031-0.562	0.006	0.105	0.210-0.531	0.006
年齢 ≥75 歳	1.007	0.217-4.668	0.993			
男性	1.828	0.547-6.108	0.327			
T 3,4 vs. 1,2	3.632	1.019-12.930	0.047	3.281	0.783-13.730	0.104
N 1 vs. 0	1.400	0.404-4.846	0.595	1.813	0.454-7.238	0.339
CD 3,4,5 vs. 1,2	1.344	0.351-5.140	0.665	1.181	0.241-5.785	0.837
術前化学療法なし						
オステオペニア	1.306	0.512-3.329	0.575	1.769	0.630-4.968	0.279
年齢 ≥75 歳	0.644	0.187-2.217	0.486			
男性	1.405	0.564-3.497	0.465			
T 3,4 vs. 1,2	3.172	1.192-8.440	0.021	2.600	0.832-8.121	0.100
N 1 vs. 0	3.621	1.195-10.960	0.023	2.752	0.843-8.987	0.094
CD 3,4,5 vs. 1,2	0.747	0.099-5.609	0.777	0.746	0.096-5.757	0.779
<b>無再発生存</b>						
術前化学療法あり						
オステオペニア	0.335	0.079-1.412	0.136	0.177	0.032-0.960	0.045
年齢 ≥75 歳	0.653	0.080-5.316	0.691			
男性	2.492	0.499-12.444	0.266			
T 3,4 vs. 1,2	1.869	0.375-9.293	0.445	0.903	0.136-5.990	0.916
N 1 vs. 0	1.116	0.266-4.674	0.881	1.829	0.361-9.244	0.465
CD 3,4,5 vs. 1,2	4.695	1.171-18.818	0.029	8.930	1.387-57.461	0.021
術前化学療法なし						
オステオペニア	1.624	0.623-4.233	0.321	1.885	0.693-5.127	0.214
年齢 ≥75 歳	0.869	0.316-2.394	0.787			
男性	0.941	0.389-2.272	0.893			
T 3,4 vs. 1,2	2.900	1.152-7.301	0.024	2.581	0.913-7.295	0.074
N 1 vs. 0	2.528	0.917-6.965	0.073	1.854	0.617-5.571	0.271
CD 3,4,5 vs. 1,2	1.199	0.278-5.171	0.808	0.737	0.159-3.403	0.696

CD, Clavien-Dindo 分類; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

## V 考 査

本研究は、術前化学（放射線）療法を受けた患者において、オステオペニアは全生存、早期再発の独立した抑制因子であった一方、術前化学（放射線）療法を受けていない患者において、オステオペニアは全生存、早期再発悪化させる傾向があることを示した。本研究は、根治的肺癌手術患者において、術前化学（放射線）療法の有無でオステオペニアを評価した初めての研究である。

術前化学放射線療法の有無で術前オステオペニアの長期予後への影響は異なっていた。術前化学放射線療法を受けた患者において、術前オステオペニアは長期予後の抑制因子であった理由は不明だ。しかし、理由の一つとして、以前の研究では、術前化学放射線療法を受けた患者は骨密度が低下する傾向にあり、術前化学療法の効果の違いが骨密度に表れている可能性がある。今後の研究は、術前化学放射線療法の骨密度に対する影響を検討する必要がある。

一方で、本研究では、術前化学療法を受けて

いない患者において、オステオペニアは全生存を悪化させ、早期再発を悪化させる傾向があった。術前化学療法を受けていない患者において、術前オステオペニアの全生存、無再発生存に対する影響をランダム効果メタ分析で評価した。MEDLINE、CENTRAL、Embase の 3 つのデータベースを検索し、最終的に本研究を含め 5 つの研究を組入れた。術前オステオペニアは全生存 (HR 1.90, 95% CI 1.00-3.61,  $I^2 = 72\%$ ) と無再発生存 (HR 1.60, 95% CI 0.97-2.65,  $I^2 = 72\%$ ) のリスク因子だった (図 1A, 1B)。本メタ分析は、術前化学療法を受けていない患者において、術前オステオペニアは長期生存のリスク因子であることを初めて示した<sup>1)</sup>。

長期予後に対する術前オステオペニアの影響のメカニズムはまだ解明されていない。Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) は、骨芽細胞や活性化 T 細胞などで発現する TNF ファミリーに属するサイトカインであり、破骨細胞前駆細胞や未分化な樹状細胞に発現する RANK に結合することで破骨細胞への分化や T 細胞の増殖を誘導することが知られてい

Figure 1A

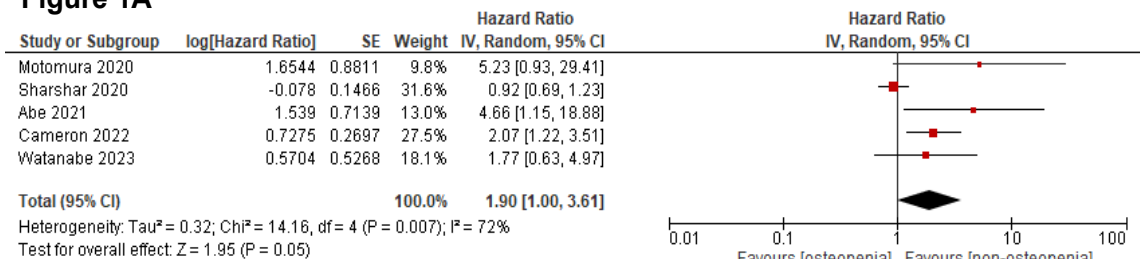
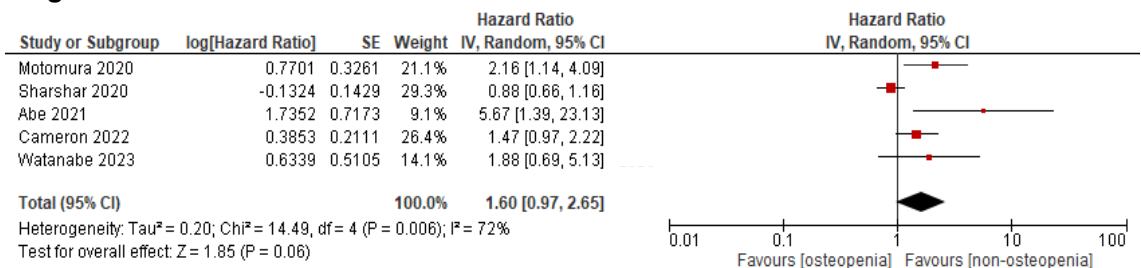


Figure 1B



る<sup>2)</sup>。近年では、RANK-RANKL が乳癌や前立腺癌においては骨転移と強く関連しており、RANK-RANKL axis を介してサルコペニアやオステオペニアに影響を与えると考えられている<sup>3)</sup>。さらに乳癌では、RANKL 阻害剤であるデノスマブ製剤が術後補助療法として有用との報告も上がっている。新型コロナウイルスパンデミックの影響で、抗体購入に時間を要している関係で、メカニズムの解明が進まなかったが、今後の検討課題である。

## VI 結 語

術前オステオペニアは膵癌手術患者において術前化学放射線療法の有無で長期アウトカムの危険因子と抑制因子になり得る。今後更なるメカニズムの研究が必要だ。

### 参考文献

- 1) Watanabe J, Saitsu A, Miki A, Kotani K, Sata N. Prognostic value of preoperative low bone mineral density in patients with digestive cancers: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2022; 17(1): 33.
- 2) Watanabe J, Miki A, Sakuma Y, Shimodaira K, Aoki Y, Meguro Y, Morishima K, Endo K, Sasanuma H, Lefor AK, Teratani T, Fukushima N, Kitayama J, Sata N. Preoperative Osteopenia Is Associated with Significantly Shorter Survival in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9): 2213.
- 3) Miki A, Sakuma Y, Watanabe J, Endo K, Sasanuma H, Teratani T, Lefor AK, Kitayama J, Sata N. Osteopenia Is Associated with Shorter Survival in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Curr Oncol*. 2023; 30(2): 1860-1868.