

がん薬物療法における肺がん患者の骨格筋量と有害事象・生存期間との関連：文献検討

炭本 佑佳

キーワード：がん薬物療法、骨格筋量、有害事象

<要旨>

がん薬物療法において骨格筋量の低下が有害事象の出現や生存期間の短縮に影響を及ぼすことが報告されているが、肺がんでは報告が少ない。本研究では、肺がん患者の骨格筋量と有害事象・生存期間との関連について文献検討により明らかにすることを目的とした。PubMedを用い、がん薬物療法における肺がん患者の骨格筋量と有害事象・生存期間との関連を報告した文献を抽出し、14件を分析対象とした。骨格筋量と有害事象の出現に関して8件中2件が低骨格筋量と血清アルブミン値の低下が関連すると示していたが、その他では関連は示されていなかった。骨格筋量と生存期間に関して治療開始前に骨格筋量が低いこと、治療開始後の骨格筋の変化量が生存期間の短縮に関連することが示されていた。肺がん患者の骨格筋量を評価することは、有害事象の出現の予測に対する有用性に関してエビデンスの蓄積が必要であるが、治療の忍容性や生存期間の予測には繋がる可能性がある。

I. 背景

近年のがん医療の進歩に伴い全がんの5年相対生存率は66.1%にまで上昇しており、がんは共存する時代を迎えている（国立がん研究センターがん対策情報センター, 2019）。このような変化に伴い、がんを克服したがんサバイバーは増加している。がんを克服後は、がんや治療による二次障害を最小限に抑え、身体機能や生活の質（Quality Of Life；以下 QOL）を維持することが不可欠である。

がん薬物療法は、がん患者の8割が受ける標準治療である（厚生労働省, 2010）。薬剤を全身に巡らせがん細胞の増殖を抑制・死滅させるため、手術や放射線療

法のような局所的治療とは異なり、全身治療ともいわれる。そのため、がん薬物療法は、有害事象が発現し QOL が低下するだけでなく（府川 晃子, 2017）、骨格筋や体脂肪などの体組成にも影響を及ぼす（Miyake M, et al., 2018）。がん薬物療法における骨格筋量の低下については、有害事象の出現や生命予後に影響することが示唆されており（Chindapasirt J, et al., 2015）、骨格筋が身体の重要な役割を有する器官であることが認識され始めたところである。つまり、がん患者が身体機能と QOL を維持するためには、がん薬物療法において骨格筋量の低下を予防することが重要である。

肺がんは難治性の悪性腫瘍の一つだと言われてきたが、がん医療の進歩に伴い、全病期の5年相対生存率は46.5%にまで上がった（国立がん研究センターがん対策情報センター, 2019）。集学的治療の中でも、特にがん薬物療法はここ数十年の間に大きな変化が訪れている。分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により長期生存を得ることも可能となり、飛躍的な進歩を遂げている（西川博嘉, 他, 2019）。このようにがん薬物療法は大きな変化を受け、サルコペニアの保有や骨格筋量の低下が有害事象の出現、生存期間にどのような影響を及ぼしているのか研究がされ始めたところである。本研究は文献検討により、がん薬物療法を受けている肺がん患者を対象とし骨格筋量の低下と有害事象の出現、生存期間との関連について明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

1. 用語の定義

(1) 骨格筋量の低下：身体の骨格筋量が減少した状態を指す。本研究では、サルコペニア診断基準に従い評価しサルコペニアに該当したもの、先行研究の骨格筋量の測定手法に従ってカットオフ値を設定し骨格筋量の減少を認めたものを含めて骨格筋量の低下と定義し

た。

(2) がん薬物療法：がん細胞の成長や増殖を抑制・破壊することを目的とし、単独もしくは複数種類の抗腫瘍薬を投与する治療を指す。また、薬物療法以外に手術や放射線治療を併用することもある。本研究では、がん細胞の成長や増殖を抑制・破壊することを目的とし、殺細胞性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬を単独もしくは併用した抗腫瘍薬を投与する治療と定義した。

(3) 有害事象：抗腫瘍薬によって引き起こされる副作用を指す。本研究では、殺細胞性抗がん薬、分子標的薬に起因する副作用症状、免疫チェックポイント阻害薬に起因する免疫関連有害事象（immune-related Adverse Events；以下 irAEs）を含めて有害事象と定義した。

(4) 生存期間：がん薬物療法における生存期間では、治療中ががんが進行せず安定した状態であった期間を指す無増悪生存期間（Progression-Free Survival；以下 PFS）、また治療開始日から生存した期間を指す全生存期間（Overall Survival；以下 OS）がある。本研究では、PFS、OS ともに生存期間と定義した。

2. 文献検索の方法

検索キーワードについて、肺がんは、組織分類による進行速度および治療方針の観点から、非小細胞肺がんに比べて小細胞肺がんはがん細胞の増殖が速く転移しやすく悪性度も高いため治療方針が異なること、発生頻度が肺がん全体の約 1 割と低いため除き、非小細胞肺がんを指す“non-small cell lung cancer”とした。がん薬物療法は、「日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン 2022 年度版」の引用参考文献のタイトル、キーワードに基づき抗腫瘍薬の種別に関わらず広義的にがん薬物療法を指す“chemotherapy”とした。骨格筋量は、骨格筋を指す“skeletal muscle”とした。有害事象は、抗腫瘍薬ががん細胞だけでなく正常な細胞にも影響を及ぼす副作用や有害な効果を毒性として表記されており、がん薬物療法において系統別に副作用の諸症状を包括し血液毒性（hematotoxicity）、心毒性（cardiotoxicity）、腎毒性（nephrotoxicity）、消化器毒性（gastrointestinal toxicity）と表記されていること、これらを総称し副作用（毒性）を指す“toxicity”とした。また、生存期間は、治療開始日から生存した

期間を指す“overall survival”とした。

文献検索データベースは、PubMed を用いた。PubMed の検索は、①「non-small cell lung cancer」AND「chemotherapy」AND「skeletal muscle」AND「toxicity」、②「non-small cell lung cancer」AND「chemotherapy」AND「skeletal muscle」AND「overall survival」の用語で行った。検索期間は、肺がんで用いられている薬剤の変遷を考慮し、2010 年以降と設定し、2022 年 4 月 23 日時点で検索した。

3. 対象文献の選定

文献の選定基準は、非小細胞肺がん患者を対象としており、がん薬物療法における骨格筋量と有害事象もしくは生存期間との関連を検討した原著論文とした。また、除外基準は、非小細胞肺がんに比べて進行速度が速く悪性度の高い小細胞肺がんを対象とした文献、有害事象の程度やがんの進行速度に影響を及ぼす可能性がある肺以外の他臓器原発のがんを対象とした文献、治療の効果や侵襲により生存期間や骨格筋量への影響が予測される外科的切除や放射線治療が併用された文献、短報、実践報告、また骨格筋量と有害事象もしくは生存期間との関連について結果の記載がない文献とした。検索の結果、①では 22 件、②では 41 件が抽出された。除外基準に基づきスクリーニングを行い、計 14 件を分析対象とした。

4. 分析方法

対象文献を精読し、骨格筋量の評価時期ががん薬物療法開始前（表 1-1）、がん薬物療法前後もしくは経時的（表 1-2）、に整理し、著者名、発行年、対象者の概要、骨格筋量の測定部位・評価指標・測定時期、アウトカム、結果（有害事象、生存期間との関連）についてマトリックスを作成して分析した。

Ⅲ. 結果

1. 骨格筋量の評価方法について

骨格筋量の評価には、全ての文献で Computed Tomography（以下 CT）画像が用いられていた。骨格筋量の評価をがん薬物療法開始前に評価した文献は No.1～6、がん薬物療法前後もしくは経時的に評価した文献は No.7～No.14 であった。測定部位は、CT

横断面の第3腰椎周囲の腸腰筋面積、大腰筋面積が多く、第3腰椎まで撮影されていない場合には第1腰椎周囲の骨格筋面積が用いられていた。骨格筋量の評価指標は、第3腰椎周囲の全骨格筋面積を身長²で除し算出する骨格筋指数 (Skeletal muscle mass index; 以下 SMI) が8件、第1腰椎周囲の全骨格筋面積を用い SMI を算出した2件あった。また、第3腰椎周囲の大腰筋面積を身長²で除し算出した大腰筋指数 (Psoas muscle index; 以下 PMI) が2件、第3腰椎周囲の大腰筋面積の変化率を算出した大腰筋面積 (Psoas major muscle area; 以下 PMMA) が1件、第3腰椎周囲の骨格筋断面積 (Skeletal muscle cross sectional area; 以下 SMCA) が1件であった。CT横断面の骨格筋面積を用いることは共通していたが、測定に用いる筋肉や部位については文献によって異なっていたが、低骨格筋量もしくはサルコペニアの定義は先行研究のカットオフ値を参考に設定されていた。SMI を評価指標に用いた No.5 では、約5割が低 SMI に該当していた (Takada K, et al., 2020)。また、サルコペニアを評価指標に用いた、No.9 では27%がサルコペニアに該当したが、その割合は最も低く (Weiss JM, et al., 2020)、No.12 では83%と最も高い割合が報告されていた (Lee J, et al., 2021)。その他の文献では対象者の約半数以上がサルコペニアに該当していた。

表 1 - 1. 対象論文の概要

No.	著者・発行年・国	対象者 (人数, 年齢, 病期)	抗腫瘍薬の種類	骨格筋量 (評価部位・指標・撮影時期)	アウトカム	主な結果
1	1) Shroyama T, et al. 2) 2019 3) 日本	対象者: 42人 (男性26人, 女性16人) 年齢(中央値): 非サルコペニア群69歳 (37-78) サルコペニア群72歳 (61-87) 病期: 不明(進行がん) 組織型: 扁平上皮癌 12人 非扁平上皮癌 30人	免疫チェックポイント阻害薬	1) 第3腰椎 2) PMI 3) がん薬物療法開始前	PFS	・サルコペニアの保有割合は52.4%であった。男性患者は女性患者よりもサルコペニアになる可能性が高かった。 ・サルコペニアは、PFSの短縮と有意に関連していた。 ・サルコペニア保有者と比べて非サルコペニア保有者は、1年PFS率(38.1%対10.1%)が高かった。 ・治療開始前のサルコペニア保有は、転帰悪化の有意な予測因子であった。
2	1) Rossi S, et al. 2) 2018 3) イタリア	対象者: 33人 年齢(中央値): 66歳(44-81歳) 病期: 不明(進行がん) 組織型: 不明(EGFR遺伝子変異を有する)	分子標的薬	1) 第3腰椎 2) SMI 3) がん薬物療法開始前	有害事象 OS	・低SMの割合は全体の70%であった。 ・有害事象は、低SMI群では20例中12例(92%)が全グレードを経験したのに対し、正常/高SMI群では13例中9例(69%)であった。最も頻度の高い有害事象は、発疹、下痢、疲労であった。グレード3/4の有害事象はわずかで、そのほとんどが低SMI患者(10対2%)であった。サルコペニア患者(全グレードの55%)では、非サルコペニア患者(全グレードの38%)よりも皮疹の頻度と重症度が高い傾向が見られたが、その差は統計的に有意差はなかった(p=0.56)。 ・PFSは、正常/高SMI群と低SMI群の間でPFSの有意差はなかった(p = 0.26; HR: 0.66; 95% CI: 0.32-1.36)。PFS中央値は、非サルコペニア群では14か月(95% CI: 6.8-16.5)、サルコペニア群では11か月(95% CI: 2.8-14.2)であった。 ・OSは、非サルコペニア群(23.5か月、95% CI: 15-33.3)がサルコペニア群(12.6か月、95% CI: 4.7-16.1、HR: 0.45、95% CI: 0.22-0.96、HR: 0.45)よりも有意に長かった。
3	1) Srdic D, et al. 2) 2016 3) クロアチア	対象者: 100人 年齢(中央値): 64歳(41-87歳) 病期: IIIB 34人 IV 66人 組織型: 腺癌 64人 扁平上皮癌: 34人 肉腫様癌 2人	殺細胞抗がん薬	1) 第3腰椎 2) SMI 3) がん薬物療法開始前	有害事象 OS	・サルコペニアの保有割合は全体の47%であった。(男性が60.5%、女性が17%) ・サルコペニアは、がん薬物療法の毒性を予測する因子にはならず、腫瘍進行までの時間も予測できなかった。 ・血清アルブミン値が、がん薬物療法による毒性(OR: 0.85、p<0.001)と生存率(HR: 0.55)の両方を予測する因子であった。
4	1) Cortellini A, et al. 2) 2019 3) イタリア	対象者: 23人 (男性18人 女性5人) 年齢(中央値): 67(41-82)歳 病期: IV 23人 組織型: 扁平上皮癌 10人 非扁平上皮癌 13人	免疫チェックポイント阻害薬	1) 第3腰椎 2) SMI 3) がん薬物療法開始前	irAEs PFS OS	・低SMMに39.1%が該当した。 ・奏効率は、低骨格筋量者と非低骨格筋量者では有意差がなかった。 ・全体として14名(60.9%)の患者irAEを経験した(低SMM患者3名(33.3%)、非低SMM患者11名(78.6%); P = 0.0771) ・低SMMの患者はgrade3-4のirAEを経験しなかったが、非低SMMの患者は2人(14.3%)が経験した。 ・PFSは、低SMM者と非低SMM者ではそれぞれ3.1か月と3.8か月(P = 0.0560)、OSはそれぞれ4.1か月と13か月(P = 0.2866)と、非低SMM者が長くなる傾向にもかかわらず、有意差はなかった。
5	1) Takada K, et al. 2) 2020 3) 日本	対象者: 103人 (男84人 女性19人) 年齢(中央値): 67(36-88)歳 病期: IIIB 14人 IV 64人 再発 25人 組織型: 扁平上皮癌 27人 腺癌 68人 その他・不明 8人	免疫チェックポイント阻害薬	1) 第3腰椎 2) SMI 3) がん薬物療法開始前	PFS OS	・対象者の49.5%が低SMI群に該当した。 ・PFSおよびOSは、低SMI群が高SMI群に比べて有意に短かった(それぞれP = 0.0035とP = 0.0108)。 ・低SMIはPFSおよびOSの独立した予後因子であった。 ・年齢、ECOG PS、変異状況、低SMIはPFSの独立した予後因子であり、ECOG PS、喫煙歴、変異状況、低SMIはOSの独立した予後因子であった。
6	1) Tsukagoshi M, et al. 2) 2020 3) 日本	対象者: 30人 (男性23名、女性7名) 年齢(中央値): 67歳(47-82)歳 ステージ: III 5人 IV 11人 再発14人 組織型: 扁平上皮癌 5人 腺癌 2人 その他 1人	免疫チェックポイント阻害薬	1) 第3腰椎 2) PMI 3) がん薬物療法開始前	irAEs PFS OS	・低SMIに43%が該当した。 ・低SMとアルブミン、リンパ球、C反応性タンパク質の血液データとの間に統計的に有意な関連は認められなかった。また、低SMとirAEsの間に有意な関連は認められなかった(P = 1.00)。 ・PFSは、低SM者が非低SM者に比べて有意に短かった(それぞれ2.8ヶ月 対 7.5ヶ月、P = .008)。さらに、OSは低SM者が非低SM者に比べて有意に短かった(それぞれ10ヶ月対25ヶ月、P = 0.03)。 ・低SM(HR: 2.85; 95% CI: 1.21-6.71; P = .02)がPFS不良の独立した予後指標となり、OSともに関連性を有していた(P = 0.04)。

表 1 - 2. 対象論文の概要

No.	著者・発行年・国	対象者 (人数, 年齢, 病期)	抗腫瘍薬の種類	骨格筋量 (評価部位・指標・撮影時期)	アウトカム	主な結果
7	1) Roch B, et al. 2) 2020 3) フランス	対象者:142人 (男性93人,女性49人) 年齢(平均値):63.5±10.6歳 病期:不明(進行がん) 組織型:腺癌 114人 その他 28人	免疫チェックポイント阻害薬	1)第3腰椎 2)SMI 3)がん薬物療法開始前 治療開始8週目	PFS OS	・治療開始前のサルコペニアの保有割合は、65.7%であった。 ・悪液質・サルコペニア保有者は、病態をコントロールできる確率を低下させ、生存期間の短縮と関連していた。 ・PFSおよびOSともサルコペニアが進行している者は短く、HR(95%CI)はそれぞれ2.45(95%CI:1.09-5.53)と3.87(95%CI:1.60-9.34)であった。
8	1) Petrova MP, et al. 2) 2020 3)ブルガリア	対象者:167人 (男性107人,女性60人) 年齢(平均値):60.2±6.8歳 病期:不明(進行がん) 組織型:不明	免疫チェックポイント阻害薬	1)第3腰椎 2)PMMA 3)がん薬物療法開始前 3サイクル目	OS	・治療中にサルコペニアを発症した割合は、30.3%であった。 ・治療開始後、45名(26.9%)の患者が病勢進行を示し、そのうち少なくとも25名が大腰筋の変化率≥10%であった。 ・OSは、サルコペニア保有者が、非サルコペニア保有者(31.5ヶ月、95%CI:27.6-35.8)に比べて(13.5ヶ月、95%CI:11.7-15.2)有意に短かった。
9	1) Weiss JM, et al. 2) 2020 3)アメリカ	対象者:42人 (男性20人,22人) 年齢(平均値):76.3歳(71-84歳) 病期:IV 組織型:不明	殺細胞抗がん薬	1)第1腰椎 2)SMI 3)がん薬物療法開始前 がん薬物療法開始後	有害事象 PFS OS	・治療開始前のサルコペニアの保有割合は27%であった。また、39%がブレプレイルが39%、フレイルが42%であった。 ・有害事象は、grade3~5の有害事象が出現した者としなかった者を比べてSMIについて有意差はなかった。サルコペニアは疾患関連の転帰を予測することができなかった。主な有害事象は、白血球数減少(11.9%)、好中球減少(9.5%)、疲労(11.9%)であり、発生率は33.7%であった。 ・OSは9.3カ月であり、フレイルのみがOSの低下を予測できることが確認された(7.5カ月 対 14.2カ月;P=.045)。
10	1) Cortellini A, et al. 2) 2018 3)イタリア	対象者:81 (男53人,女28人) 年齢(中央値):68歳(39-90歳) 病期:IV 組織型:扁平上皮癌 19人 非扁平上皮癌 62人	殺細胞抗がん薬	1)第3腰椎 2)SMI 3)がん薬物療法開始前 初回撮影から4~6カ月後	有害事象 PFS OS	・治療開始前は低SMM(skeletal muscle mass)に34%が該当した。2回目の測定では58.6%がSMMが低く、悪化した割合は全体の70%であった。 ・OSおよびPFSは、治療開始前の低SMM者と非低SMM者の間(P=0.06388)、または低SMD者と非低SMD者の間に有意差はなかった(P=0.9126)。 ・PFSは、治療開始前の低SMMが短縮の有意な予測因子となった(HR:0.54、95%CI:0.31-0.93、P=0.0278)。 ・有害事象は、治療開始前の低SMM患者と非低SMM患者の間で、血液毒性に有意差が認められた(P=0.0358)。治療開始前の低SMM(P=0.0278)と70歳以上であること(P=0.0221)は、gradeを問わず血液毒性の発生率が高いことの有意な予測因子であった。
11	1) Stene GB, et al. 2) 2015 3)ノルウェー	対象者:35人 (男性17人,女性18人) 年齢(平均値):67.1±6.8歳 病期:IIIB 6人 IV 29人 組織型:不明	殺細胞抗がん薬	1)第3腰椎 2)SMCA 3)がん薬物療法開始前 がん薬物療法開始後	有害事象 OS	・サルコペニアの保有割合は治療開始前では71%であった。 ・がん薬物療法前後でのSMCAの平均減少量は4.6cm ² で、全身の筋肉量が1.4kg減少したことに相当する。 ・有害事象について、サルコペニア保有者は有害事象を経験しなかった。SMCA維持/増加者と減少者を比べて、grade3~4の有害事象に有意差はなかった。 ・OSは、SMCAを維持・増加させることで長くなった(SMCA減少群:5.8カ月、SMCA安定/増加群:10.7カ月、p=0.073)。 ・治療開始前のサルコペニア保有ではなく、病期(p=0.003)、治療レジメン(p=0.023)、治療への反応(p=0.007)、SMCAの変化(p=0.040)が有意な予後の予測因子であった。
12	1) Lee J, et al. 2) 2021 3)韓国	対象者:70人 (男性62人,女性8人) 年齢(中央値):69歳(50-84歳) 病期:IIIB 8人 IV 62人 組織型:扁平上皮癌 70人	殺細胞抗がん薬	1)第1腰椎 2)SMI 3)がん薬物療法開始前 がん薬物療法開始後	OS	・治療開始前のサルコペニアの保有割合は82.9%であり、全対象者が疾患の経過とともに筋肉の純減を経験した。 ・OSは8.7カ月であった。治療開始前のCTから治療後の間、骨格筋の減少率は16.5±11.0%であった。骨格筋の減少は時間の経過とともに加速し、最後の3カ月間で最も高かった(p<0.001)。 ・OSは、急速に骨格筋が減少した者が、ゆっくりと骨格筋が減少した者より短かった(5.7 対 12.0ヶ月、p<0.001)。
13	1) Kimura M, et al. 2) 2015 3)日本	対象者:134人 (男性80人,女性54人) 年齢(中央値):66歳(35-86歳) 病期:III 16人 IV 118人 組織型:扁平上皮癌 13人 腺癌 112人 非小細胞癌 9人	殺細胞抗がん薬 分子標的薬	1)第3腰椎 2)SMI 3)がん薬物療法開始前 治療開始3カ月後 治療開始6カ月後 治療開始12カ月後	有害事象 OS	・低LSMI者は高LSMI者に比べて予後が悪い傾向にあった。 ・治療開始3カ月時点でカヘキシアを有する患者は、治療3カ月までにgrade3の食欲不振を訴える割合が高かった。 ・治療開始12ヶ月間に、93名(69.4%)および103名(79.2%)の患者がそれぞれ体重と骨格筋量の減少を経験した。 ・OSは、男性のサルコペニア保有者は、治療開始3カ月時を除くすべての時点で非サルコペニア保有者より有意に短かった。女性のサルコペニア保有者は、非サルコペニア保有者に比べてOSが短かった。
14	1) Kiss N, et al. 2) 2019 3)オーストラリア	対象者:41人 (男性29人,女性12人) 年齢(平均値):65.6±10.6歳 病期:1a 1人 2a 4人 2b 1人 3a 17人 3b 18人 組織型:不明	殺細胞抗がん薬	1)第3腰椎 2)SMI 3)がん薬物療法開始前 治療開始4週目 フォローアップ時	OS	・治療開始前のサルコペニアの保有割合は61%で、フォローアップ時には85%に増加した。 ・体重減少は対象の14.6%が治療開始4週目までに5%以上の体重減少を経験し、27%がフォローアップ時まで減少した。筋肉の喪失は治療開始4週目のまでに対象の39%、フォローアップ時までには54%に発生した。 ・OSは、治療開始前にサルコペニア保有者と非サルコペニア保有者(治療開始前と治療開始4週目、または治療開始前とフォローアップ時に5%以上の体重減少があった者)との間で差はなかった。 ・PFSは、治療開始前と治療開始4週目、または治療開始前とフォローアップ時の間で6cmを超える筋肉面積を失った者との間で差はなかった。

2. 骨格筋量と有害事象の出現との関連について

骨格筋量と有害事象の出現との関連については、8件 (No.2, No.3, No.4, No.6, No.9, No.10, No.11, No.13) で検討されていた。がん薬物療法開始前に骨格筋量を測定した No.2 では grade3～4 の有害事象の出現は低 SMI 群で頻度が高かったが、サルコペニア保有の有無で比較すると有意な差はなかったと報告していた (Rossi S, et al., 2018)。また、No.3 でもサルコペニア保有の有無で比較し、サルコペニア保有は有害事象の予測因子ではなかったが、血清アルブミン値が有害事象および生存率の予測因子であったと報告していた (Srdic D, et al., 2016)。骨格筋量と免疫チェックポイント阻害薬の有害事象である irAEs の関連を検討した No.4, No.6 では、低骨格筋量と irAEs には有意な関連性は認められなかったことを報告していた (Cortellini A, et al., 2019; Tsukagoshi M, et al., 2019)。

一方、がん薬物療法前後や経時的に骨格筋量を測定した No.10 では、がん薬物療法前に低骨格筋量者と非低骨格筋量者に分類し有害事象の出現率を比較し、低骨格筋者では血液毒性の出現率が有意に高かったことを報告していた (Cortellini A, et al., 2018)。しかし、No.9, No.11 では、サルコペニア保有の有無や骨格筋量低下の程度で分類し有害事象の出現を比較したが、有意な差はなかったと報告していた (Weiss JM, et al., 2020; Stene GB, et al., 2015)。また、No.13 ではカヘキシア保有者は非保有者に比べて食欲不振の割合が高かったものの、悪心・嘔吐については有意な差が認められなかったことを報告していた (Kimura M, et al., 2015)。

3. 骨格筋量と生存期間との関連について

がん薬物療法開始前に骨格筋を測定した6件のうち No.1, No.2, No.5, No.6 では、サルコペニア保有が PFS, OS の短縮に関連していたと報告していた。No.1 では、1年無増悪生存率が非サルコペニア群では 38.1% であったのに対し、サルコペニア群では 10.1% と低いことを示し、サルコペニア保有は PFS の短縮と有意に関連していると報告していた (Shiroyama T, et al., 2019)。また、No.5, No.6 では、低骨格筋量群は骨格筋量が正常群と比較すると PFS, OS が有意に短かったことを示し、骨格筋量が低いこ

とは、生存率の低下に対する独立した予測因子であると述べていた (Takada K, et al., 2020; Tsukagoshi M, et al., 2020)。しかしながら、No.4 ではがん薬物療法開始前の骨格筋量の低さやサルコペニア保有は、PFS や OS を低下させる傾向はあるものの、有意な差までは認められなかったと報告していた (Cortellini A, et al., 2019)。

がん薬物療法前後や経時的に骨格筋量を測定し比較した9件のうち、がん薬物療法開始前のサルコペニア保有の有無によって比較した No.9, No.10, No.14 では、サルコペニア保有は OS の短縮に関連を示さなかった。治療開始後のサルコペニア発症や骨格筋量の変化によって比較した No.7, No.8, No.11, No.12, No.13 では、治療開始前に比べて治療後に骨格筋量が低下した者は PFS, OS が短縮していたと報告していた。No.11 では、治療開始前のサルコペニア保有ではなく、治療前後の骨格筋量の変化が予後に対する予測因子であると述べていた (Stene GB, et al., 2015)。加えて、No.12 では、治療開始後からの骨格筋量の低下が急速な者は緩徐な者に比べて OS が短かったこと、死亡前3カ月間の骨格筋量の低下が最も大きかったことを報告していた (Lee J, et al., 2021)。

IV. 考察

1. 低骨格筋量、サルコペニアの保有割合について

本研究で検討した文献におけるサルコペニアの保有割合は、最も低いもので 27% であったが (Weiss JM, et al., 2020)、多くの研究では対象者の約半数以上はサルコペニアを保有しており、最も高いものでは 83% と差が大きかった (Lee J, et al., 2021)。がん患者のサルコペニア保有割合が高い背景には、がん細胞や免疫細胞から放出されるサイトカインの影響によって代謝変動を来すこと、治療による侵襲などから栄養障害を来しやすいことが影響している (岡田悟, 2018)。肺がんの場合、男性では約9割が現在喫煙者もしくは過去喫煙者であることが報告されており (Seki T, et al., 2013)、Chronic Obstructive Pulmonary Disease (以下 COPD) など換気障害を併発している可能性が高い。さらに、がんの進行や転移巣の増大によって呼吸困難感が増強するため、酸素消費量の増加によって代償として骨格筋が用いられや

すい病態にあり、サルコペニアを発症する状態に陥りやすい。そのため、がん薬物療法などの治療を開始する前に、Performance StatusやActivities of Daily Livingといった指標以外に骨格筋量や筋力などを総合的に評価し、治療に対する忍容性を把握することは、患者のQOL維持や向上に繋がると考える。

2. 骨格筋量と有害事象の出現との関連について

骨格筋量と有害事象の出現との関連について、乳がん患者を対象とした先行研究ではがん薬物療法の有害事象の発生リスクの高さは骨格筋量の低下と関連しており、サルコペニア患者の約半数に有害事象が出現したが、非サルコペニア患者では20%と低く、有害事象の出現の程度は骨格筋量と関連することが示されていた(Aleixo GFP, et al., 2019)。一方、大腸がん患者を対象としたシステマティックレビューでは骨格筋量と有害事象の出現には関連性はなかったと報告していた(Meyer HJ, et al., 2021)。本研究では、No10のみが治療開始前の骨格筋量が低い者は血液毒性の出現に有意差が認められたことを報告していた(Cortellini A, et al., 2018)。骨格筋量と同様に栄養状態を反映する指標として血清アルブミン値を用いたNo.3では、血清アルブミン値が血液毒性や生存期間の予測因子であったと報告していた(Srdic D, et al., 2016)。このように結果が一致しない理由の1点目には、骨格筋量の評価時期が、がん薬物療法開始前、治療開始前後や経時的な比較などと文献によって異なっていることが影響していると考えられる。2点目は、各文献で投与された抗腫瘍薬の種類が異なるためではないかと考える。8件中4件は殺細胞性抗がん薬であり、その中2件では関連性が認めていた。その他は、殺細胞性抗がん薬に分子標的薬を併用、分子標的薬もしくは免疫チェックポイント阻害薬のみが投与されていた。分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の多くは、作用機序に応じた特有の有害事象が出現するが、一般的に殺細胞性抗がん薬より毒性が軽度であることが報告されている(日本肺がん学会, 2022)。一方、殺細胞性抗がん薬は正常な細胞も攻撃するため、悪心や嘔気などの消化器症状、末梢神経障害、倦怠感、骨髄抑制など様々な侵襲が身体に加わり、多様な症状が出現する。特に、肺がんでも多く用いられる白金製剤は、親油性のため主に除脂肪体重に分布することが報告さ

れており(Prado CM, et al., 2008)、骨格筋量が低い場合は抗腫瘍薬の血中濃度が高くなり、有害事象の出現頻度が高くなる可能性がある。先行研究でも、Lean Body Mass 1キログラムあたりに対して多量投与した場合、免疫系統関連感染症の発生頻度が高かったと報告していた(Halvorsen TO, et al., 2020)。また、No.9では、サルコペニアは有害事象のとの関連が認められなかったが、フレイルのみに関連が認められたと報告していた(Weiss JM, et al., 2020)。サルコペニアはフレイルの主要な身体的因子の1つであるが、骨格筋量より先行して筋力が低下することが明らかとなっている(Newman AB, et al., 2006)。そのため、各文献の骨格筋評価時には骨格筋量の低下が顕著でなかった可能性もあると考える。しかしながら、骨格筋量と有害事象の出現との関連については、報告が少なく結果が一貫していないため、抗腫瘍薬別に経時的に観察し有害事象との関連性を検討すること、また筋力低下が骨格筋量低下に先行して生じるか確認する必要がある。

3. 骨格筋量と生存期間との関連について

骨格筋量と生存期間との関連について、乳がん、頭頸部がん患者を対象としたメタアナリシス、システマティックレビューでは、サルコペニア保有者はがん薬物療法の有害事象がより重篤であり、PFSとOSが短いことが報告されていた(Aleixo GFP, et al., 2019; Findlay M, et al., 2020)。また、大腸がん患者を対象としたシステマティックレビューでは、骨格筋量が低いことは有害事象やPFSとは関連が認められなかったが、OSの短縮に関連していたことが報告されていた(Meyer HJ, et al., 2021)。本研究では、がん薬物療法開始前に骨格筋量を測定したのものは、治療開始前に骨格筋量が低いことがPFS、OSの短縮に関連していたことを報告しているものが多く、有意な関連が認められなかったと報告したNo.4でも短縮する傾向が示されていた(Cortellini A, et al., 2019)。一方、がん薬物療法前後や経時的に骨格筋量を比較した文献では、No.11において治療開始前のサルコペニア保有ではなく、治療前後の骨格筋量の変化が予後の予測因子であること(Stene GB, et al., 2015)、No.12では治療開始後に骨格筋量が急速に低下した者はOSが短いことが示されていた(Lee J, et

al., 2021)。この結果は、前述したがん薬物療法開始前の骨格筋量と生存期間との関連を検討した論文の結果と異なっていた。このように一貫しなかった理由については、がん薬物療法開始前の一時点での骨格筋量より治療開始後に減少する骨格筋量の程度が治療の忍容性に与える影響が大きいためではないかと考える。今回の文献検討において、がん薬物療法前後や経時的に骨格筋量を評価した9件のうちNo.7, No.8, No.11, No.12, No.13では、治療開始後の骨格筋量の変化が生存期間に関連することが一致していた。治療開始後に骨格筋量が低下するという事は、治療による身体活動量の減少、抗腫瘍薬による食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの有害事象の影響が大きかったことを反映している。肺癌においてがん薬物療法が第一選択とされるのは、病期が進行した状態であり、転移によるがん性胸水や腫瘍増大による呼吸困難感などの症状や悪液質が出現している場合も多い。そのため、治療による侵襲が大きい場合には、身体機能の低下のみならず忍容性も低下するため、予後に及ぼす影響は大きいと考える。しかしながら、先行研究ではがん薬物療法開始前の一時点や治療開始前後のみの比較が多いため、治療開始後のどの時期の骨格筋量の低下が生存期間の短縮との強い関連性を有するのか経時的に観察し検討していく必要があると考える。

V. 研究の限界

本研究の限界として、3点挙げられる。1点目に、データベースをPubMedのみを用いているため、国内外の全ての研究を網羅できていない可能性がある。そのため、異なるデータベースを用い抽出した文献を対象に内的妥当性を検証する必要がある。2点目に、非小細胞肺癌を対象とした文献を抽出したが、文献によって対象者の病期、転移の有無などといった背景が異なるため、結果の一般化には限界がある。3点目に、文献によって投与した抗腫瘍薬の種類が異なるため、各抗腫瘍薬の作用機序によって有害事象や生存期間に与える影響が異なる可能性がある。

VI. 結論

がん薬物療法における肺癌患者の骨格筋量の低下

と有害事象の出現、生存期間との関連を明らかにすることを目的に文献レビューを行った。有害事象の出現との関連について、他臓器のがんを対象とした研究では骨格筋量の低下と一貫した関連は認められておらず、肺癌でも同様であった。本研究で分析対象とした文献の一部では、がん薬物療法開始前に骨格筋量が低いこと、血清アルブミン値の低下との関連が示されていたが、有害事象の出現の予測に対する有用性に関して、さらなる知見の蓄積が必要である。生存期間との関連について、他臓器のがんと同様に骨格筋量の低下が生存期間の短縮に関連することが示されていた。本研究ではがん薬物療法開始前に骨格筋量が低いこと、もしくは治療開始後の骨格筋の変化量が生存期間の短縮に関連を有することが示されていたが、いずれが生存期間の短縮に強い関連を有するのか今後検討していく必要がある。以上のことから、肺癌を対象としたがん薬物療法において骨格筋量を評価することは、治療に対する忍容性や生命予後の予測に繋がる可能性が示唆された。

VI. 引用参考文献

- Aleixo GFP, Williams GR, Nyrop KA, Muss HB, Shachar SS. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177 (3): 569-579.
- Chindapasirt J. Sarcopenia in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16 (18): 8075-8077.
- Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, et al. Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. *Thorac Cancer.* 2018;9 (12): 1623-1630.
- Cortellini A, Verna L, Porzio G, et al. Predictive value of skeletal muscle mass for immunotherapy with nivolumab in non-small cell lung cancer patients: A "hypothesis-generator" preliminary report. *Thorac Cancer.* 2019;10 (2): 347-351.
- Findlay M, White K, Lai M, Luo D, Bauer JD. The Association Between Computed Tomography-

- Defined Sarcopenia and Outcomes in Adult Patients Undergoing Radiotherapy of Curative Intent for Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120 (8): 1330-1347.e8.
- 府川晃子, 化学療法を受ける高齢がん患者のQOLに関する文献レビュー, 日本がん看護学会誌 31 巻, 2017.
- Halvorsen TO, Valan CD, Slaaen M, Grønberg BH. Associations between muscle measures, survival, and toxicity in patients with limited stage small cell lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11 (5): 1283-1290.
- Kazemi-Bajestani SMR, Becher H, Butts C, et al. Rapid atrophy of cardiac left ventricular mass in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10 (5): 1070-1082.
- Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer.* 2015;23 (6): 1699-1708. doi:10.1007/s00520-014-2534-3
- Kiss N, Beraldo J, Everitt S. Early Skeletal Muscle Loss in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Chemoradiation and Relationship to Survival. *Support Care Cancer.* 2019;27 (7): 2657-2664.
- 国立がん研究センターがん対策情報センター, がん登録統計, 2019. https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0808_1/index.html#h-2
- 厚生労働省, がん対策について, 2010. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001sp25-att/2r9852000001spdf.pdf>
- Lee J, Kim EY, Kim E, et al. Longitudinal changes in skeletal muscle mass in patients with advanced squamous cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2021;12 (11): 1662-1667.
- Meyer HJ, Strobel A, Wienke A, Surov A. Prognostic Role of Low-Skeletal Muscle Mass on Staging Computed Tomography in Metastasized Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2022;21 (3): e213-e225.
- Miyake M, Owari T, Iwamoto T, et al. Clinical utility of bioelectrical impedance analysis in patients with locoregional muscle invasive or metastatic urothelial carcinoma: a subanalysis of changes in body composition during neoadjuvant systemic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2018;26 (4): 1077-1086.
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61 (1): 72-77.
- 日本肺がん学会, 肺がん診療ガイドライン 2022 年版, 2022. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/1/2/220102070100.html>
- 西川博嘉, 種子島時祥, 清宮啓之 (編), 進化するがん創薬がん科学と薬物療法の最前線 第14章がん免疫療法約, 科学同人, 2019.
- 岡田悟, 井上匡美, 肺がん治療と栄養, 京都府立医科大雑誌, 127 (3), 137-145, 2018.
- Petrova MP, Donev IS, Radanova MA, et al. Sarcopenia and high NLR are associated with the development of hyperprogressive disease after second-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Exp Immunol.* 2020;202 (3): 353-362.
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9 (7): 629-635.
- Roch B, Coffy A, Jean-Baptiste S, et al. Cachexia-sarcopenia as a determinant of disease control rate and survival in non-small lung cancer patients receiving immune-checkpoint inhibitors. *Lung Cancer.* 2020;143:19-26.
- Rossi S, Di Noia V, Tonetti L, et al. Does sarcopenia affect outcome in patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations?. *Future*

- Oncol. 2018;14 (10): 919-926.
- Seki T, Nishino Y, Tanji F, et al. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in Japanese men and women. *Cancer Sci.* 2013;104 (11): 1515-1522.
- Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci Rep.* 2019;9 (1): 2447. Published 2019 Feb 21.
- Srdic D, Plestina S, Sverko-Peternac A, Nikolac N, Simundic AM, Samarzija M. Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer-chemotherapy toxicity and prognostic value. *Support Care Cancer.* 2016;24 (11): 4495-4502.
- Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol.* 2015;54 (3): 340-348.
- Takada K, Yoneshima Y, Tanaka K, et al. Clinical impact of skeletal muscle area in patients with non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146 (5): 1217-1225.
- Tsukagoshi M, Yokobori T, Yajima T, et al. Skeletal muscle mass predicts the outcome of nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;99 (7): e19059.
- Weiss JM, Pennell N, Deal AM, et al. Nab-paclitaxel in older patients with non-small cell lung cancer who have developed disease progression after platinum-based doublet chemotherapy. *Cancer.* 2020;126 (5): 1060-1067.