

研究報告書
平成29年度：B課題

令和3年4月28日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 東京大学医学部附属病院

住 所 東京都文京区本郷 7-3-1

研究者氏名 長谷川 陽子



(研究課題)

肺癌化学療法患者における栄養状態の動向と化学療法の実績についての現状調査

平成30年2月6日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

平成 29 年度(第 50 回)がん研究助成(一般課題 B)
研究報告書

研究課題: 脾癌化学療法患者における栄養状態の動向と化学療法の実績についての現状調査

研究施設: 東京大学医学部附属病院

研究代表者: 長谷川陽子

研究代表者所属機関・職: 東京大学医学部附属病院 病態栄養治療センター 主任栄養士

1. 研究の背景と目的

近年の化学療法の進歩に伴い、脾癌患者の予後は徐々に改善してきているが、未だ予後不良な最難治癌である。脾癌患者は、基礎エネルギー代謝の亢進、化学療法の副作用による食欲不振・食事摂取不良、脾外分泌能障害に伴う消化吸收障害など、様々な栄養学的問題点を抱えている。欧米では、脾癌患者の約 7 割は栄養状態が低下しており、化学療法施行中に更なる栄養状態の悪化を認めると報告されている。また、治療中の栄養状態の低下は予後不良因子として重要である。そのため、脾癌患者に対する栄養管理の重要性が高まっているが、本邦における脾癌化学療法患者の栄養状態に関する報告はほとんどなく、脾癌化学療法施行中の患者に対する栄養管理方法は未だ確立されていない。

そこで本研究では、(1) 化学療法施行中の脾癌患者の栄養状態及び栄養摂取量の推移を把握し、その予後との関連を検討することで、(2) 化学療法施行中の脾癌患者に対する栄養管理プログラムを立案することを目的とする。これにより、脾癌患者に対するより適切な栄養管理が可能となり、患者の生命予後の改善に寄与できるものと考える。

2. 研究方法

- 1) 研究デザイン: 単施設・前向き観察研究
- 2) 対象患者: 東京大学医学部附属病院消化器内科において、切除不能脾癌に対して、初回化学療法を導入する 20 歳以上の患者 40 例
- 3) 調査項目: 以下の項目を化学療法 1 サイクル毎に評価する(観察期間 12 ヶ月)
 - ① 栄養状態…Subjective Global Assessment (SGA) スコア、体重、体格指數
 - ② 栄養摂取量
 - ③ 体組成(骨格筋量、体脂肪量)、血清蛋白濃度(総蛋白、アルブミン等)、握力など
 - ④ 基本属性…年齢、性別、現病歴、既往歴、化学療法実施内容及び効果など
- 4) 解析方法: 栄養状態及び栄養摂取量の継時的变化を記述統計により把握する。化学療法開始後 1 年時の予後に基づき、生存群と死亡群にわけ、栄養状態及び栄養摂取量に有意な差異がないか群間比較を行う。また、予後との関連をカプランマイヤー曲線を描き検討する。さらに、予後に関連する要因を抽出するため、単変量 COX 回帰分析のち、多変量 COX 回帰分析を行う。

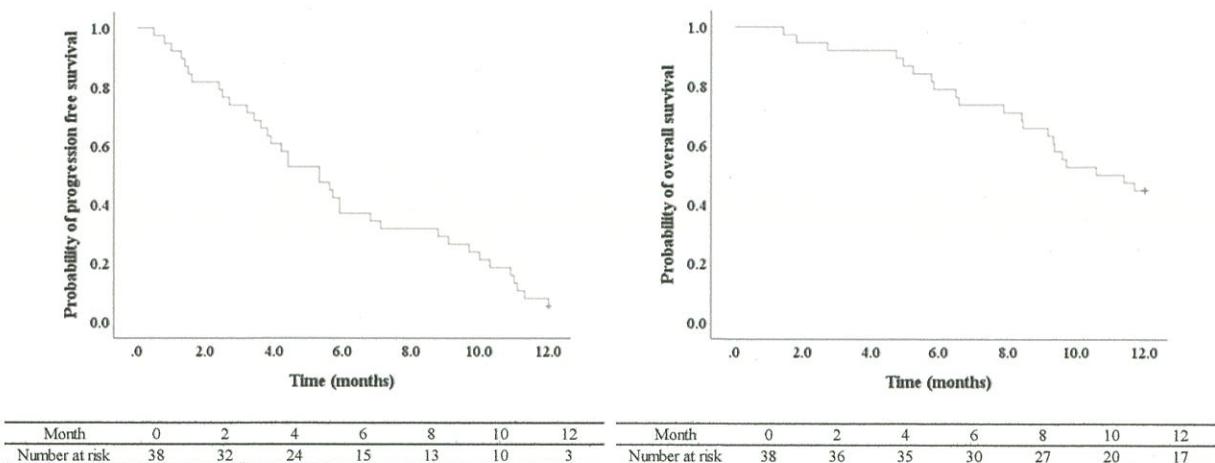
3. 研究結果

1) 研究参加者の特徴

切除不能脾癌患者 40 名をリクルートした。そのうち、1 名が同意撤回、1 名が全身状態不良により化学療法中止となり除外された。最終解析対象は 38 名であった。解析対象者の年齢中央値は 69.5 歳、男性 26 名(68.4%)、再発 8 名(21.1%)であった。13 名(34.1%)に中等度または重度の低栄養を認めた。

実施された化学療法 first-line は Gem-based が 37 名(97.4%)と大部分を占めていた。First-line の奏功判定は PR 7 名、SD 23 名、PD 3 名、評価なし 5 名であった。化学療法導入後 1 年時に 17 名(44.7%)が生存されていた。打ち切りとなった患者はおらず、無増悪生存期間、全生存期間の中央値はそれぞれ、5.3 カ月(95%CI: 3.6–7.0 カ月)、10.6 カ月(95%CI: 7.4–13.8 カ月)であった。(Figure 1)

Figure 1. Kaplan-meier curves of progression-free survival and overall survival in the overall subject population.

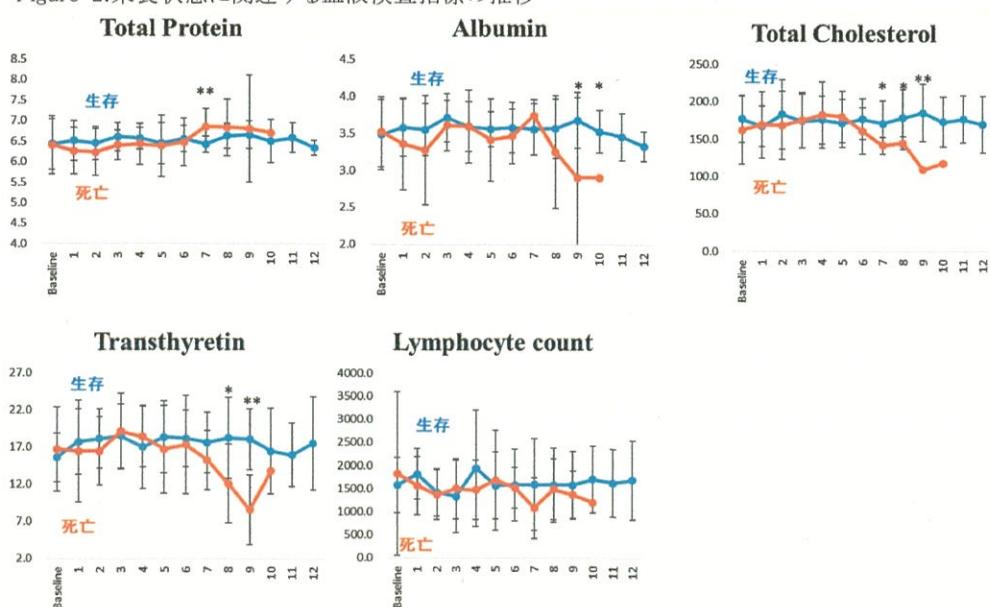


2) 膵癌化学療法患者における栄養状態及び栄養摂取量の推移

対象者 38 名を、観察期間終了時の予後に基づき、生存群と死亡群に分け、血清の総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トランスサイレチン、リンパ球数の推移に有意な違いがあるかを検討した(Figure 2)。化学療法開始時、開始後半年間においては、いずれの指標についても生存群、死亡群の間に有意な差異は認められなかった。化学療法開始後 9 カ月時において、生存群が死亡群と比べて、総コレステロール値及びトランスサイレチン値が有意に高い結果となった。

Figure 2. 栄養状態に関する血液検査指標の推移

* p<0.1 ** p<0.05

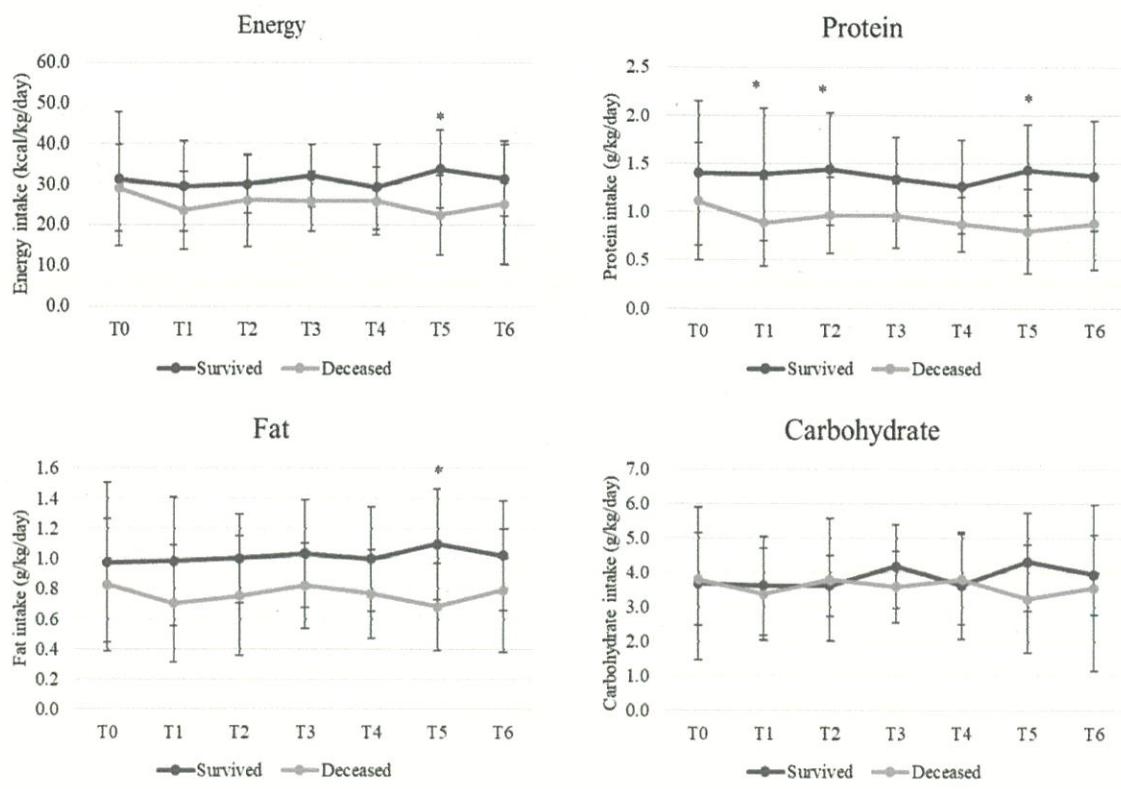


エネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物の摂取量についても、生存群と死亡群で有意な差異がないかを検討した(Table 1)。化学療法開始時の栄養摂取量については、2 群において有意な差異は認めなかった。しかし、化学療法導入後 1 カ月目においても、エネルギー、脂質、炭水化物においては有意な群間差は認めなかった一方で、たんぱく質摂取量は生存群で有意に多い結果となった。その後の栄養摂取量の推移を Figure3 に示した。我々は、膵癌非切除症例の予後改善を目標に、新たな栄養学的アプローチを検討したく、化学療法導入 1 カ月目のたんぱく質量に着目をして、更なる解析を行った。

Table 1. Nutrient intake at the baseline and at one month after the initiation of chemotherapy.

			All	Survived	Deceased	p value
Baseline	Energy	(kcal/kg/day)	30.1 ± 13.4	31.3 ± 16.5	29.1 ± 10.7	0.619
	Protein	(g/kg/day)	1.2 ± 0.7	1.4 ± 0.7	1.1 ± 0.6	0.193
	Fat	(g/kg/day)	0.9 ± 0.5	1.0 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.350
	Carbohydrate	(g/kg/day)	3.8 ± 1.8	3.7 ± 2.2	3.8 ± 1.3	0.834
One month after the initiation of chemotherapy	Energy	(kcal/kg/day)	26.2 ± 10.5	29.6 ± 11.1	23.6 ± 9.5	0.113
	Protein	(g/kg/day)	1.1 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.9 ± 0.5	0.019
	Fat	(g/kg/day)	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.7 ± 0.4	0.061
	Carbohydrate	(g/kg/day)	3.5 ± 1.4	3.6 ± 1.4	3.4 ± 1.3	0.618

Figure 3. Nutrient intakes during chemotherapy.



* p < 0.05

3) 栄養摂取量が予後に及ぼす影響

化学療法開始後 1 カ月目のたんぱく質摂取量を 1.1g/kg/day をカットオフとして 2 群に分けた。化学療法開始後 1 カ月目のたんぱく質摂取量が 1.1g/kg/day 以上であった者は、1.1g/kg/day 未満であった者と比べて、有意に全生存率が良好であった。短変量及び多変量 COX 回帰分析の結果を Table2 に示した。単変量解析の結果、過去半年間に体重減少 3.5% 以上を認めるこ

と、化学療法開始後1ヵ月目のエネルギー摂取量が25 kcal/kg/day未満であること、また、化学療法開始後1ヵ月目のたんぱく質摂取量が1.1 g/kg/day未満であること、SGAによる栄養状態の評価が中等度低栄養(grade B)または重度低栄養(grade C)であることが予後関連因子として抽出された。エネルギー摂取量とたんぱく質摂取量との間に強い相関関係($r = 0.729$, $p < 0.001$)を認めたため、それぞれの変数を別々のモデルに組み込み多変量COX回帰分析を行った。その結果、化学療法導入後1ヵ月目のエネルギー摂取量と予後との間には独立した有意な関連は認めなかつたが(HR: 2.015, 95%CI: 0.628 - 6.464, $p = 0.239$) (Model 1)、一方で、化学療法開始後1ヵ月目のたんぱく質摂取量が1.1 g/kg/day未満であることが独立した予後因子であることがわかつた (HR: 3.836, 95%CI: 1.020 - 14.435, $p = 0.047$) (Model 2)。

Figure 3. Kaplan-Meier curves of progression-free survival and overall survival by protein intake at one month after the initiation of chemotherapy.

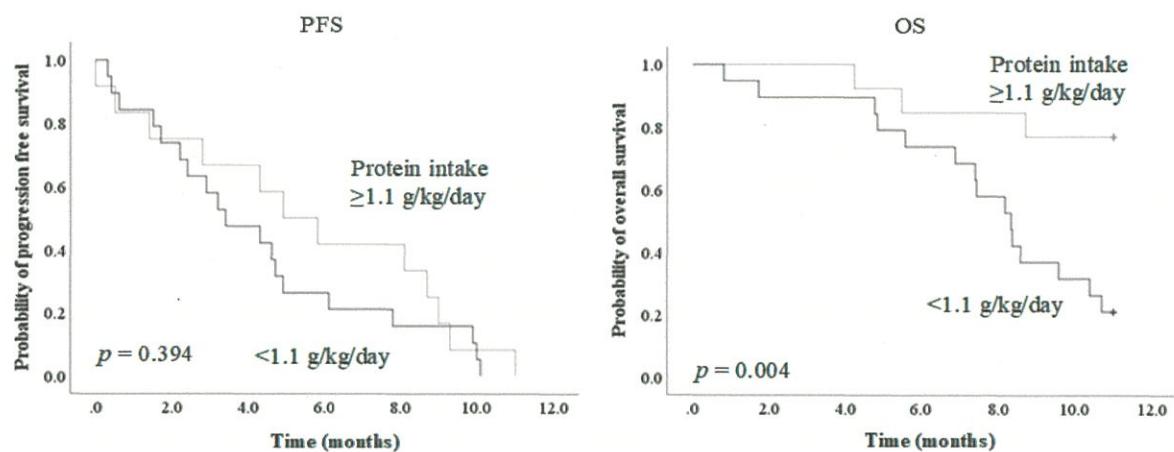


Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis to identify predictors of the overall survival.

Risk factor/reference		Univariate			Multivariate		
		HR	95% CI	<i>p</i> value	Model 1 - Energy intake	Model 2 - Protein intake	
Sex	Female/Male	1.606	0.663 - 3.887	0.294			
Age (yr)	≥ 65/<65	0.476	0.201 - 1.129	0.092	0.803	0.276 - 2.340	0.688
Weight loss (6 months)	≥ 3.5%/<3.5%	3.023	1.209 - 7.557	0.018	2.288	0.814 - 6.432	0.117
Body mass index	≥ 25/<25	0.583	0.078 - 4.349	0.598			
	<18.5/≥ 18.5	1.749	0.673 - 4.544	0.251			
CA 19-9	≥ 1500/<1500	1.410	0.598 - 3.323	0.432			
Smoking status	Past or Current /Non-smoker	0.854	0.353 - 2.064	0.726			
Alcohol	Yes/No	0.870	0.367 - 2.066	0.753			
Pancreatic enzyme replacement therapy	Yes/No	2.267	0.760 - 6.765	0.142			
Recurrent pancreatic cancer	Yes/No	0.341	0.079 - 1.468	0.149			
Performance Status (PS)	PS2-3/PS0-1	1.239	0.166 - 9.259	0.834			
Serum albumin level	<3.0 g/dL/≥ 3.0 g/dL	0.548	0.127 - 2.361	0.420			
Daily energy intake (kcal/kg)	<25 kcal/≥ 25 kcal	2.671	1.031 - 6.919	0.043	2.015	0.628 - 6.464	0.239
Daily protein intake (g/kg)	<1.1 g/≥ 1.1 g	5.186	1.485 - 18.106	0.010			3.836
SGA	B or C/A	3.104	1.305 - 7.384	0.010	2.149	0.727 - 6.353	0.167
					2.086	0.760 - 5.720	0.153

4. 考察

本研究は、膵癌非切除症例における経時的あ栄養状態、栄養摂取量の推移を示し、その予後との関連を検討し、化学療法開始後1ヵ月目のたんぱく質摂取量が1.1g/kg/day未満であることが独立した予後因子であることを示した初めての研究である。たんぱく質摂取量は介入可能な予後因子であることから、今後、たんぱく質摂取量を改善させることで、化学療法をうける膵癌非切除症例の予後を改善できる可能性が示唆される。

欧州臨床栄養代謝学会ガイドラインでは、たんぱく質摂取量1.0g/kg/day以上(可能であれば1.5

g/kg/day以上)を推奨している。1.2-2.0g/kg/dayといった、さらに多くのたんぱく質摂取の必要性も報告されている(Nitenberg G et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:137-68)。本研究においては、たんぱく質摂取量1.1g/kg/day以下、すなはち、たんぱく質摂取量が推奨量の下限に満たない場合に予後不良となる可能性を示しており、たんぱく質不足が予後不良の一因となりうるということを裏付けるエビデンスを構築することに寄与できたと考える。今後、膀胱化学療法患者において、化学療法導入後にたんぱく質摂取量を充足させることで予後が改善しうるか、さらなる介入研究が必要である。

5. 謝辞

最後に、本研究にご参加いただいた皆様、本研究を遂行する上でご指導ご支援を賜りました共同研究者の先生方、多大なるご支援を賜りました貴財団に心より感謝申し上げます。