

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：32202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2023

課題番号：21K21121

研究課題名（和文）胆道癌の転帰に対する体組成の影響

研究課題名（英文）Body composition assessment and sarcopenia in patients with biliary tract cancer

研究代表者

渡部 純（Watanabe, Jun）

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：50910949

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は大きく2つ。一つ目は、胆道癌患者において体組成によって評価された術前サルコペニアが術後合併と無増悪生存期間、全生存期間に悪影響を与えることを初めて示した(Watanabe, et al. Clin Nutr. 2022;41:321-328)。二つ目は、実臨床データを用いて、肝門部胆管癌患者において、体組成で評価された骨密度減少を示すオステオペニアが全生存期間に悪影響を与えることを初めて示した(Watanabe, et al. Cancers (Basel). 2022;14:2213)。また、オステオペニアはサルコペニアと独立した予後不良因子である可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、術前胆道癌患者において体組成によって評価された術前サルコペニアが術後合併と無増悪生存期間、全生存期間に悪影響を与えることを初めて示し、胆道癌患者においても術前サルコペニアの重要性を示し、術前サルコペニアの予防や治療の重要性を示唆した。また、肝門部胆管癌患者において、体組成で評価された骨密度減少を示すオステオペニアが全生存期間に悪影響を与えることを初めて示し、オステオペニアはサルコペニアよりも強力な予後不良因子で、サルコペニアと独立した予後不良因子である可能性を示唆した。今後はサルコペニアだけでなくオステオペニアにも注目する重要性について初めて示した。

研究成果の概要（英文）：There are two major findings of this study. First, preoperative sarcopenia assessed by body composition increased postoperative complications, decrease progression-free survival and overall survival in patients with biliary tract cancer (Watanabe, et al. Clin Nutr. 2022;41:321-328). Second, using real clinical data, we showed that osteopenia, a decrease in bone mineral density as assessed by body composition, decreased overall survival in patients with perihilar cholangiocarcinoma (Watanabe, et al. Cancers (Basel). 2022;14:2213). The study also suggested that osteopenia may be a poor prognostic factor independent of sarcopenia.

研究分野：消化器外科

キーワード：サルコペニア オステオペニア 体組成 全生存 無増悪生存 術後合併症 胆道がん

1. 研究開始当初の背景

胆道癌には、乳頭部癌、総胆管、肝門部癌、管内胆管癌、胆嚢癌が含まれる。胆道癌はアジアで一般的であり、予後不良であることが知られている。主な治療法は外科的切除です。外科的切除術を受ける高齢者人口は着実に増加しているにも関わらず、主要な手術後の予後は依然として不良です。高齢化社会の臨床診療では、メタボリックシンドロームや虚弱、サルコペニアなど、様々なリスク因子を考慮し、悪性腫瘍の高齢患者に対して治療戦略を選択する必要がある。

高齢化に伴って、体組成は増すまじ注目を集めている。肥満は悪性腫瘍の罹患率を高めるだけでなく、予後不良とも関係していることが知られている。最近の研究では、特にメタボリックシンドロームなどの内臓脂肪組織の蓄積が、悪性腫瘍の術後合併症の増加と長期的な予後不良に関連していることが報告されている。しかし、骨格筋量の年齢関連の減少として説明されたサルコペニアは、最近様々な悪性腫瘍の手術後の患者にあける予後不良因子として考えられているが、胆道癌はシステマティックレビューによって体系的なエビデンスの確立がされていない。

また、当初、サルコペニアは加齢に伴う筋肉量の減少として説明されていた。その後、高齢者のサルコペニアに関する欧州作業部会 2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 [EWGSOP2]) は、サルコペニアの診断では骨格筋の量と質の両方を考慮する必要があることを強調した。骨格筋の質を評価することは困難であるため、これまでのほとんどの研究では、サルコペニアを定義するために骨格筋の量のみを調べていた。最近、コンピューター断層撮影 (Computed Tomography [CT]) で測定した筋肉内脂肪組織含有量 (Intramuscular adipose tissue content [IMAC]) が、さまざまな癌の予後を予測するのに役立つ骨格筋の質の新しい指標として提案された。しかし、胆道癌術後の転帰に対する CT 評価された骨格筋の質の影響は十分に研究されていない。更に、サルコペニアの本来の定義である骨格筋の量と質の両方の影響は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、胆道癌の転帰に対する体組成への影響をシステマティックレビューで調べる。次に、病院データベースを用いて、外科的切除した胆道癌患者に対して、コンピューター断層撮影 (CT) で測定した骨格筋の量と質の体組成の影響を調べる。

3. 研究の方法

初年次は、胆道癌に対する体組成の影響に焦点を当てたものを MEDLINE などの電子データベースを用いてキーワード検索で候補文献を検索する。システマティックレビューはオープンデータを用いているため、倫理委員会は不要である。キーワード検索で該当した全ての研究のタイトルと要約による一次スクリーニングを行った。次に、一次スクリーニングで該当した文献の全文スクリーニングを行った。更に、該当した論文の参考文献を検索して、関連する研究を更に同定した。最終的に、胆道癌に対する体組成の影響を報告する研究を収集した。体組成の変量効果メタ分析を一般的な逆分散法を使用して、Review Manager ソフトウェアプログラム (RevManver) で実行した。適宜、学会発表を行い、研究成果を論文作成し公開した。同時に、実臨床データを用いて胆道癌に対する体組成の影響を検証する為に研究計画書を作成し、倫理委員会を通した。

2年次は、後ろ向き観察コホート研究を実行するために、病院データベースのレビューを通じ

て遡及的に身長、体重、BMI、年齢、併存症、手術日、退院日、周術期検査データ、画像データ、術後転帰などの必要データを取得した。また、術前 CT 画像を用いて、画像処理および骨格筋の量と質の測定を行った。統計学的に、外科的切除した胆道癌患者に対して、コンピューター断層撮影 (CT) で測定した骨格筋の量と質の体組成の影響を調べる。適宜、学会発表を行い、研究成果を論文作成し公開した。

4 . 研究成果

今回の研究の目的は、外科的切除を受ける胆道癌患者の転帰に対する術前の体組成の影響を調べることで、(1)システマティックレビューで胆道癌の転帰に対する体組成の影響を調べ、(2)実臨床データを用いて、外科的切除した胆道癌患者に対して、体組成の影響を考察することであった。

(1)は、29 研究 4,443 人を組入れて、胆道癌患者において体組成によって評価された低筋肉量と低筋肉質の両方の術前サルコペニアが術後合併)と無増悪生存期間、全生存期間(ハザード比)に悪影響を与えることを初めて示した(Watanabe, et al. Clin Nutr. 2022;41:321-328)。術前サルコペニアの術後合併症はリスク比 1.23, 1.07~1.41、無増悪生存はハザード比 2.20、1.75~2.75 だった。全生存期間において、術前サルコペニアの低筋肉量はハザード比 2.26、1.75~2.92、低筋肉質はハザード比 1.75、1.33~2.29 だった。

(2)は、実臨床データを用いて、肝門部胆管癌患者において、体組成で評価される骨密度減少を示すオステオペニアが全生存期間に悪影響を与えることを初めて示した(Watanabe, et al. Cancers (Basel). 2022;14:2213)。ハザード比は 3.54、1.09~11.54 だった。また、術前オステオペニアは術前サルコペニアよりも予後に悪影響を示しており、サルコペニアと独立した予後不良因子である可能性を示唆した。

また、その他の関連する研究として、術後コーヒー摂取が腹部手術後の術後イレウスと入院期間を低下させることを 1,246 人の 13 研究で系統的に示した(Watanabe, et al. Nutrients. 2021;13:4394)。術後コーヒー摂取は最初の排便までの時間を平均 10 分 (95%信頼区間, -14 分~6 分) 短縮し、術後イレウスをリスク比 0.42 (95%信頼区間, 0.26~0.69) 低下させ、入院期間を 1.5 日 (95%信頼区間, 0.26~0.69) 短縮した。この結果は結腸直腸手術と産婦人科手術でも同様でした。術後コーヒー摂取に悪影響はなかった。カフェイン入りとカフェイン抜きコーヒーの間で術後イレウスや入院期間に差はなかった。また、膵尾部切除術において新しい手術アプローチである根治的順行性モジュラー膵臓脾臓切除術が予後に影響しないことを初めて示した(J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022;29:1156-1165)。1,641 人 13 件のコホート研究を組み入れて、根治的順行性モジュラー膵臓脾臓切除術は無病生存期間を延長しましたが (ハザード比 0.62, 95%信頼区間 0.42~0.91) 全生存期間 (ハザード比 0.92, 95 信頼区間 0.79~1.09) にはほとんど影響しなかった。今回の研究は、実臨床における根治的順行性モジュラー膵臓脾臓切除術の有効性と術式選択の決定のためにランダム化比較試験を含む更なる研究が必要なことを強調した。更に、T1 結腸直腸癌において、追加染色はリンパ節転移陽性の診断精度を高めることを示した(Watanabe, et al. Dig Endosc. 2023)。多変量解析では、リンパ節転移陽性に対する追加染色の診断オッズ比は 5.95 (95%信頼区間 2.87~12.33) は、HE 染色の診断オッズ比 1.89 (95%信頼区間 1.13~3.16) より高かった。また、病理医間の脈管侵襲陽性の一致率は、HE 染色については 0.37 (95%信頼区間 0.22~0.52) 追加染色については 0.62 (95%信頼区間 0.04~0.99) だった。これらの所見は、リンパ節転移陽性の他の危険因子が陰性である場合、内視鏡的切除後の二次手術の基準を改善するために追加の染色が推奨され

るべきであることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Watanabe Jun, Miki Atsushi, Sakuma Yasunaru, Shimodaira Kentaro, Aoki Yuichi, Meguro Yoshiyuki, Morishima Kazue, Endo Kazuhiro, Sasanuma Hideki, Lefor Alan Kawarai, Teratani Takumi, Fukushima Noriyoshi, Kitayama Joji, Sata Naohiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Preoperative Osteopenia Is Associated with Significantly Shorter Survival in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2213 ~ 2213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14092213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Jun, Miki Atsushi, Sasanuma Hideki, Kotani Kazuhiko, Sata Naohiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Metal vs plastic stents for preoperative biliary drainage in patients with periampullary cancer: An updated systematic review and meta analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 6 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Jun, Matsui Ryota, Sasanuma Hideki, Ishizaki Yoichi, Fukunaga Tetsu, Kotani Kazuhiko, Sata Naohiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Body composition assessment and sarcopenia in patients with biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 321 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2021.12.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Jun, Saitsu Akihiro, Miki Atsushi, Kotani Kazuhiko, Sata Naohiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Prognostic value of preoperative low bone mineral density in patients with digestive cancers: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Osteoporosis	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11657-022-01060-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Jun、Miki Atsushi、Koizumi Masaru、Kotani Kazuhiko、Sata Naohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of Postoperative Coffee Consumption on Postoperative Ileus after Abdominal Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4394 ~ 4394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13124394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Jun、Rifu Kazuma、Sasanuma Hideki、Kotani Kazuhiko、Sata Naohiro	4. 巻 0
2. 論文標題 The efficacy of radical antegrade modular pancreatectomy: A systematic review and meta analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------