

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460626

研究課題名(和文)がん薬物療法におけるサルコペニアの臨床的意義

研究課題名(英文)Clinical significance of sarcopenia in cancer chemotherapy

研究代表者

安藤 雄一 (Ando, Yuichi)

名古屋大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10360083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：サルコペニアを有するがん患者ではがん薬物療法による副作用が強く、また治療の耐容性が低いという仮説を検証するため、がん薬物療法を受ける患者を被験者としてサルコペニアの評価を行った。mTOR阻害薬の単剤治療を受けた患者において筋肉量の推移をレトロスペクティブに解析し、治療によって筋肉量が有意に減少したことを報告した。続いて、mTOR阻害薬を含むキナーゼ阻害薬を単剤投与される患者28例に対して、サルコペニアを前向きに評価する観察研究を行った。28例のうち17例が6ヶ月の時点まで、7例が3ヶ月の時点まで治療を継続できた。現在最終解析を行っている。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is investigated sarcopenia in cancer patients who underwent cancer chemotherapy in order to test the hypothesis that those patients with sarcopenia are more likely to experience severe toxicity and then poorly tolerate the treatment. First, we retrospectively analyzed the change of skeletal muscle mass in patients treated with an mTOR inhibitor and reported that the muscle mass was significantly reduced by treatment. Subsequently, an observational study was conducted to prospectively evaluate sarcopenia up to for 6 months in cancer patients who received a kinase inhibitor containing mTOR inhibitor. Of the 28 patients enrolled, 17 and 7 patients completed the 6-month and 3-month follow-ups, respectively. Final analysis of the results is in progress.

研究分野：がん薬物療法

キーワード：サルコペニア 分子標的治療薬 がん薬物療法

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアとは筋肉量が低下して筋力や身体能力が低下している状態である。近年、老年科学の領域ではサルコペニアの国際的な定義と評価法が定まりつつある(Morley JE. J Am Med Dir Assoc. 2011 12(6):403-9;厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業)高齢者における加齢性筋肉減弱現象(サルコペニア)に関する予防対策確立のための包括的研究,表1)。単に筋肉量の低下を認める状態はプレ・サルコペニアとしてサルコペニアと区別され,また「カヘキシア」も複合的なメタボリックシンドロームとしてサルコペニアとは区別される。すなわち,カヘキシアを有する患者の多くはサルコペニアを伴うが,サルコペニアを有するからといってカヘキシアがあるわけではない。本研究ではこの国際的基準を用いてサルコペニアを評価した。

表1 サルコペニアの診断基準

診断は基準1とその他(基準2か3)に基づく

1. 筋肉量の低下
2. 筋力の低下
3. 身体能力の低下

一方,がん薬物療法は分子標的治療薬の導入により飛躍的に向上しており,肝腎機能低下者,高齢者,小児,妊婦・授乳婦,肥満者など,かつては副作用リスクのために治療対象になりにくかった特別な臨床背景をもつペナルポピュレーションとよばれる患者に対して,各々の病態に応じてがん薬物療法が検討されるようになった。そのなかには日常の身体活動性(パフォーマンス・ステータス, PS)が不良である患者も含まれる。サルコペニアが身体活動性すなわち PS 低下に関係することは明らかであるが,従来サルコペニアの定義や評価基準が曖昧であったために,その臨床的意義はいまだ明らかにされていない。

しかし,近年がん患者において,サルコペニアとがん薬物療法の副作用や治療に対する耐用性との関連が注目されている。乳がん患者 55 例の検討では,サルコペニアと判断された患者 14 例(25%)で 5-FU 系経口抗がん薬カペシタピンの副作用が強かった(Prado

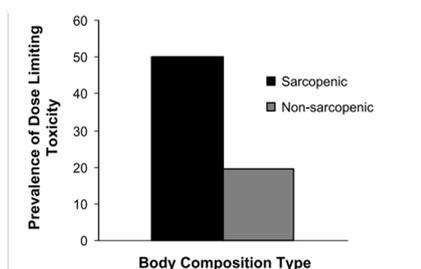


図1 サルコペニアとカペシタピンの副作用

CM. Clin Cancer Res. 2009 15(8):2920-6, 図1)。

また,細胞内シグナル伝達経路とくに mTOR 経路(mTORC1)が筋肉生成に関係すると考えられており(Drummond MJ. J Appl Physiol. 1985 2009 106(4):1374-84),実際にマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブを6ヶ月間投与された腎がん患者 48 例において体重とくに筋肉量が有意に低下したという報告がある(Antoun S.J Clin Oncol. 2010 28 (6):1054-60, 図2)。他のキナーゼ阻害薬,とくにエベロリムスやテムシロリムスなど mTOR 経路に特異的に作用する薬物によってもサルコペニアがより促進される可能性がある。

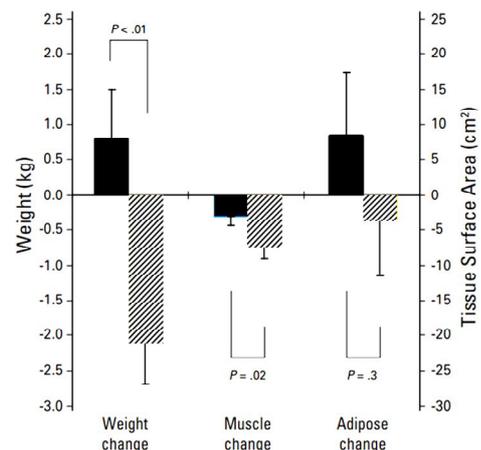


図2 ソラフェニブ投与6ヶ月後の体重, 筋肉量, 脂肪量の変化(▨). プラセボ(■).

また,サルコペニアは加齢などにより筋蛋白合成が減少する一方で,疾患や炎症によって分解が亢進して合成を上回ることにより発症する。そのため,サルコペニアのバイオマーカーとして,蛋白合成に関係するアミノ酸,テストステロン,レプチン,TNF- α や IL-6 など炎症性マーカーについての報告がある(Cesari M. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2012 3(3):181-90)。また,ビタミン D 受容体など各種遺伝子多型との関連も報告されている(Tan LJ. Hum Genet. 2012 131(1):1-31)。

(1)何をどこまで明らかにしようとしたのか

がん薬物療法を受ける患者におけるサルコペニアの頻度と臨床的特徴(がんの原発臓器,年齢,リスク因子,遺伝的素因)を明らかにするとともに,その診断や重症度の指標としてすでに報告のある各種バイオマーカーと遺伝子多型との関係を検証する。さらに,以下の仮説を検証した。

- ・サルコペニアを有する患者ではがん薬物療法による副作用が強くなり,治療の耐容性が低い。
- ・細胞内シグナル伝達に作用するキナーゼ阻害薬によってサルコペニアが促進される。

これらの研究によってがん薬物療法におけるサルコペニアの臨床的意義が明確になれば、サルコペニアの病態の解明、さらに予防や治療につながる。キナーゼ阻害薬の副作用(薬理作用)としてサルコペニアが促進されることが明らかになれば、とくに長期投与における安全な至適投与法の開発につながる。

(2)学術的な特色・独創的な点

サルコペニアをがん薬物療法に伴うリスク因子として、またキナーゼ阻害薬の薬理作用による副作用として着眼している点が独創的である。従来がん薬物療法では日常の身体活動性を PS として比較的曖昧に評価してきたが、その大部分はサルコペニアの程度を反映していると考えられる。また、ソラフェニブやスニチニブなど一部の分子標的治療薬では、欧米人と比較して日本人において副作用が強いことが経験的に知られており、この人種差はサルコペニアの程度すなわち筋肉量(体格)の違いによってある程度説明できる可能性がある。

さらに、サルコペニアを筋肉量の低下としてだけでなく、身体機能の低下を伴う状態(with limited mobility)として国際的なコンセンサスに基づいて評価する点、各種バイオマーカーと遺伝子多型の検証を行う点、臓器横断的にがん患者を対象とする点に本研究の特色がある。

(3)予想される結果と意義

本研究では、サルコペニアを有するがん患者では薬物療法によって副作用が増強すること、早期に治療の継続が困難になるなど治療に対する耐容性が低くなることが予想される。また、細胞内シグナル伝達に作用するキナーゼ阻害薬とくに mTOR 阻害薬によってサルコペニアが促進される可能性がある。サルコペニアの正確な評価とともに、その発生頻度や臨床的特徴を把握することによって、副作用や治療の耐用性による治療の個別化が可能となり、さらにはサルコペニアの予防や治療に関するシーズの発見や知財の開発につながる。

2. 研究の目的

サルコペニアを有するがん患者ではがん薬物療法による副作用が強く、また治療の耐容性が低いという仮説を検証するため、がん薬物療法を受ける患者を被験者として、国際的基準に基づいてサルコペニアの評価を行う。サルコペニアの頻度と臨床的特徴を明らかにするとともに、バイオマーカーや遺伝子多型の有用性を検証する。また、細胞内シグナル伝達に作用するキナーゼ阻害薬によってサルコペニアが促進されるという仮説を

検証するため、これらの単剤投与を受ける患者を対象に、サルコペニアの評価とバイオマーカーを前向きに検討する。がん薬物療法におけるサルコペニアの臨床的意義が明らかになり、その予防や治療のシーズの発見や知財の開発につながる。

3. 研究の方法

本研究は2つのパートから構成されており、まず横断研究では、当初は副作用と治療耐用性(減量の有無、治療の継続期間)について、原発臓器、抗がん薬、年代と性をマッチさせた対照群およびヒストリカルコントロールと比較することによって、サルコペニアの臨床的な特徴を明らかにする予定であった。実際にはサルコペニアとの関連がとくに強く予想された mTOR 阻害薬に焦点を絞ってレトロスペクティブな解析を実施した。つぎに、前向きコホート研究では、mTOR 阻害薬(エベロリムス、テムシロリムス)を含むキナーゼ阻害薬の単剤治療を受ける患者を被験者として、筋肉量の変化、筋力、身体能力によるサルコペニアの評価を前向きに行った。生体筋肉量の計測は生体インピーダンス分析法(BIA法)を用いた。バイオマーカーの測定は炎症マーカー(IL-6, TNF- α , CRP など)、血清レプチン、必須血漿アミノ酸(とくにロイシン)、血清テストステロンを含めて行う予定であったが、症例集積の遅延のため本報告書作成時点では未解析である。ビタミンD受容体を含む遺伝子多型との関連を検証する予定であったが、未実施である(図3)。

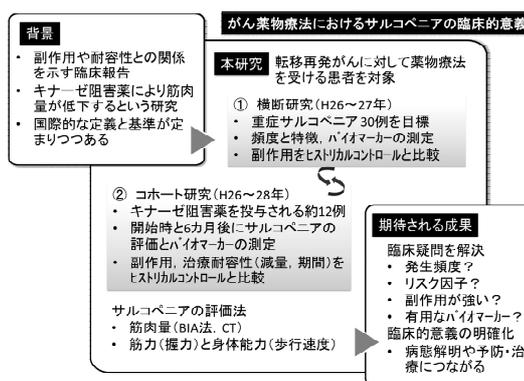


図3 研究計画の全体像

(1) 研究の全体イメージ

横断研究では重症サルコペニア症例を中心に解析を行い、その臨床的特徴を明らかにする。コホート研究では、mTOR 阻害薬を含むキナーゼ阻害薬の単剤投与を受ける患者を被験者として筋肉量の変化を中心に前向きに検討した。

(2) 横断研究(レトロスペクティブ研究)

がんの治療目的に薬物療法を受ける転移

再発がん患者（大腸，乳腺，腎臓，造血器，軟部肉腫，肺がんなど原発臓器は問わない）を被験者としてサルコペニアの評価を行い，とくに重症例ではバイオマーカーの測定と遺伝子多型の判定を行う予定であった．実際にはサルコペニアとの関連がとくに強く予想された mTOR 阻害薬の投与を受けた被験者に焦点を絞った．重症サルコペニアとして 30 例を予定した．診療情報記録から抽出した臨床情報や副作用と治療耐用性（減量の有無，治療の継続期間）について，原発臓器，抗がん薬，年代と性をマッチさせた対照群およびヒストリカルコントロールと比較，さらにサルコペニアの発症と各種バイオマーカーおよび遺伝子多型との関連を検証する予定であった．

(3)前向きコホート研究

がんの治療目的で mTOR 阻害薬を含むキナーゼ阻害薬を単剤で投与される患者を被験者として，登録時と 6 カ月後にサルコペニアの評価とバイオマーカーの測定を行った．実施可能性を考慮して 10-15 例，薬剤はエベロリムス，テムシロリムス，スニチニブ，ソラフェニブ，パゾパニブ，イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブ，ラパチニブ，エルロチニブ，クリゾチニブ，ゲフィチニブ，レゴラフェニブなどを幅広く予定したが，実際にはほとんどがキナーゼ阻害薬であった．診療記録の臨床情報や副作用と治療耐用性について，ヒストリカルコントロールと比較，サルコペニア発症や進行とバイオマーカーとの関連を検証する予定であった．

(4)サルコペニアの評価

国際的なコンセンサスに基づき，サルコペニアは 筋肉量の低下（男性 $<8.87\text{kg}/\text{m}^2$ ，女性 $6.42\text{kg}/\text{m}^2$ ）に加え，筋力の低下または身体能力の低下によって診断した．臨床的な特徴を明確に把握するため，これらの基準

すべてを満たす症例（重症例）に着目した．筋力は握力測定（男性 $<30\text{kg}$ ，女性 $<20\text{kg}$ ），身体能力は歩行速度（ $<1\text{m}/\text{sec}$ ）により評価した．なお，本研究ではがん薬物療法が実施できると臨床的に判断された患者を対象としており，さらに身体機能の低下をサルコペニアの診断に加えているため，筋肉量の低下のみを診断基準としてきた従来の報告（25～50%）と比較して重症サルコペニアと診断される患者の頻度は少ないと予想された．

(5)筋肉量の測定

生体筋肉量（骨格筋量指標 SMI）は生体インピーダンス分析法（BIA 法）による計測を行った．BIA 法は微弱電流による身体の抵抗値（インピーダンス）から身体組成を測定する方法であり，身体画像イメージ法である CT

や MRI，二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）との高い相関性と簡便性から，近年は BIA 法を用いた研究が多い．サルコペニアの診断が日常臨床で受け入れられることを想定して，本研究では非侵襲的で放射線被曝のない BIA 法を用いた．

BIA 法には多周波体成分分析装置（イボディ 230，BIOSPACE 社）を用いた．すでに外来化学療法室に設置され患者サービスとして日常的に使用していたので，計測に技術的な問題はなかった．部位別筋肉量も解析に加える予定であった．

CT を用いる測定法は研究における筋肉量測定のゴールドスタンダードであるため，診療目的で腹部 CT がある被験者では CT による計測を併用して，BIA 法による再現性を確認した．一般的な方法に従い，L3 レベルの画像を市販ソフトである Slice-O-Matic[®]で解析した（図 4）．

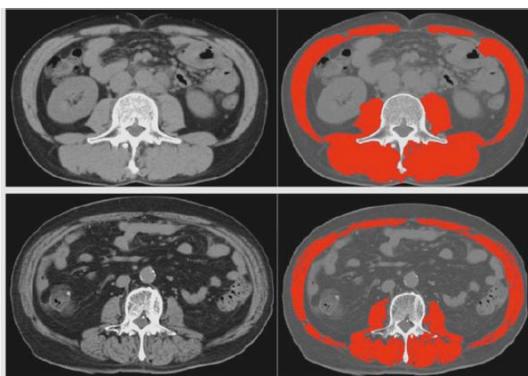


図 4 画像解析の代表例

(6)バイオマーカーと遺伝子多型の測定

サルコペニアとの関連が報告されている炎症マーカー（IL-6，TNF- α ，CRP など），血清レプチン，必須血漿アミノ酸（とくにロイシン），血清テストステロンを測定する予定であった．研究期間全体を通して，横断研究では登録時に 1 回，コホート研究で登録時と 6 カ月治療経過後の 2 回実施する予定であった．サルコペニアとの関連が報告されている遺伝子多型を TaqMan[®]法または PCR-RFLP により判定する予定であった．候補遺伝子としてビタミン D 受容体（VDR），繊毛様神経栄養因子（CNTF）とその受容体（CNTFR），ミオスタチン（MSTN），インスリン様成長因子を想定した．

(7) 人権の保護及び法令等の遵守への対応

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を経た後に実施した．

生体インピーダンス分析による筋肉量の測定は非侵襲的であり放射線被曝はない．がんの治療目的でがん薬物療法を受ける患者を被験者とするが，本研究のためにがん治療の方針が影響されることはない．すなわち，本研究は観察研究として実施した．

筋肉量計測に用いる CT 画像は診療目的で得られたものであるため、倫理委員会で定められた手順に従ったうえで研究に用いた。

本研究で得られたデータを本研究以外の目的で利用することはなく、研究成果の発表時にも個人名が特定されることはないよう配慮した。

(8) 研究者の役割

安藤（代表者）は研究を総括した。いずれの研究者も研究の計画と実施、考察、まとめを担当した。満間は造血管腫瘍、下方は呼吸器系腫瘍、浦川は骨軟部腫瘍に対する分子標的治療に精通しているため、コホート研究ではそれぞれの腫瘍の治療を受ける被験者を担当した。

4. 研究成果

平成 26 および 27 年度はがん薬物療法を受ける患者を対象にサルコペニアの臨床的意義についてレトロスペクティブに検証した。平成 28 年度は前向き観察研究を実施したが、脱落例が予想以上に多く症例集積が遅れたため平成 30 年度まで研究期間を延長した。

(1) レトロスペクティブ研究 1

mTOR 阻害薬の単剤治療を 6 カ月以上受けた腎がん 18 例と膵内分泌腫瘍 2 例の計 20 例を対象として、市販ソフトを用いて CT 上 L3 レベルの筋肉、皮下脂肪、内臓脂肪の面積から求めた計測値をレトロスペクティブに評価した。その結果、身長で補正後の L3 レベルの筋肉量は有意に減少しており（骨格筋量指数 SMI 前 50.2cm²/m² 後 43.8cm²/m²、差 -6.3cm²/m²、p=0.022）、多変量解析によると治療開始時の筋肉量が少ないほど減少量は少なかった（表 2、3）。これらの結果により mTOR 阻害薬の薬物効果によるサルコペニアの促進が示唆された。また、Prado らの診断基準によるサルコペニアは治療開始時に 12 例（60%）、6 カ月後に 15 例（75%）に認めた。本研究の成果は英文論文として発表した（発表論文、学会発表）。

Parameter	Prior to the start of the treatment	Following at least 6 months of treatment	Difference	P-value
Body weight (kg)	55.5	54.4	-1.0	0.262
SAT index (cm ² /m ²)	35.1	36.4	1.3	0.722
VAT index (cm ² /m ²)	31.5	43.8	12.3	0.053
TAT index (cm ² /m ²)	66.6	80.2	13.6	0.163
SMT area at (cm ²)	137.3	124.6	-12.6	0.011*
SMI (cm ² /m ²)	50.2	43.8	-6.3	0.022*
Lean body mass (kg)	47.2	43.1	-4.1	0.007*
Serum albumin (g/dl)	3.7	3.5	-0.3	0.091
CRP (mg/dl)	2.8	5.3	2.5	0.105
Mean of rate of change per 180 days				
SMI (cm ² /m ²)			-2.6	0.022*
Lean body mass (kg)			-2.3	0.016*

表 2 mTOR 阻害薬投与後の筋肉量の変化

	Pearson correlation coefficient	P-value
Baseline BMI	-0.2	0.292
Baseline SMI	0.5	0.023
Duration of therapy	-0.04	0.855
Age	0.15	0.539
Gender	0.260	0.268
Change in:		
BW	0.1	0.721
Serum albumin	-0.1	0.674
CRP	0.3	0.229

表 3 筋肉量減少の予測因子（多変量解析）

これと別に、テムシロリムスに焦点を絞り、本薬剤を使用した 11 例における筋肉量の推移をレトロスペクティブに検討した。その結果、治療前と治療後（中央値 10 サイクル、4-73）の CT に基づく解析では（図 5）、同様に L3 レベルの筋肉量が有意に減少していた（SMI 4.0 cm²/m²、p=0.018、表 4）。この結果は国際学会で発表した（学会発表）。

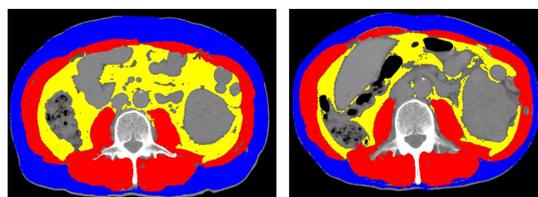


図 5 テムシロリムス投与前と 4 カ月後で比較した代表的な症例の筋肉量 SMT の変化：SMT : 135.9 cm² 110.7 cm² (-18.5%)。

Parameters	前	後	Δ	P
BW (kg)	57.8	56.5	-1.3	0.247
脂肪 cm ²	186.1	156.8	-29.3	0.065
骨格筋 cm ²	107.0	95.9	-11.1	0.025
SMI cm ² /m ²	39.6	35.6	-4.0	0.018
LBM (kg)	38.2	34.8	-3.4	0.025
血清 Alb	3.6	3.1	-0.5	0.022
CRP	0.9	9.9	+9	0.006

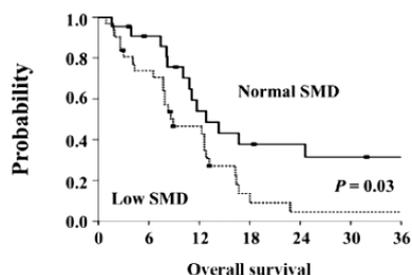
表 4 テムシロリムス投与後の筋肉量の変化

これらの結果は、細胞内シグナル伝達に作用するキナーゼ阻害薬の長期使用によって、細胞内シグナル伝達に何らかの影響を受け、その結果として筋肉量が減少しサルコペニアが促進されるという本研究の仮説を支持するものである。

(2) レトロスペクティブ研究 2

過去にシスプラチンと TS-1 併用による化学療法を受けた胃がん患者 53 例を対象に、CT 上 L3 レベルの全筋肉面積を指標とする筋肉量と CT 値を指標とする筋肉内脂肪含有量

(SMD)をレトロスペクティブに評価した。SMDは筋肉部位のCT値の平均であり、筋肉内脂肪含有量の増加によって低下する。全生存期間はSMD正常群(22例,12.8ヶ月)がSMD低下群(31例,8.9ヶ月)より有意に長く(図6)、多変量解析においてSMDは独立予後因子であった($p<0.01$)。これらの研究成果を学会発表および英文論文として発表した(発表論文,学会発表)。



		Overall survival						
Number at risk		0	6	12	18	24	30	36
Normal	22	18	10	7	6	5	4	
Low	31	22	12	2	1	1	1	

図6 筋肉内脂肪含有量と生存期間

これらの結果は、筋肉の量だけではなく質(脂肪含有量)も臨床的に重要であること、同時にサルコペニアを有する患者では治療に対する忍容性の低下が生命予後に悪影響した可能性があることを示唆しており、本研究の仮説と矛盾しないと考えられた。

(3)前向きコホート研究

以上のレトロスペクティブ研究の結果を踏まえ、mTOR阻害薬を含むキナーゼ阻害薬を単剤で投与される患者を被験者として、前向きコホート研究を実施した。登録時、3か月後、6か月後にインピーダンス法およびCTによる筋肉量の評価、握力測定によってサルコペニアの評価を行い、また登録時と6か月後にはバイオマーカーの測定のための採血を行った。研究計画時の目標症例数は40例であったが、最終的に計28例の被験者が参加した。がん種は腎細胞がん:15例、甲状腺がん:6例、肝細胞がん:3例、膵神経内分泌腫瘍:2例、GIST:1例、孤立性線維性腫瘍:1例であった。また治療に使用したキナーゼ阻害薬はアキシチニブ:7例、スニチニブ:6例、ソラフェニブ:6例、パゾパニブ:3例、レンパチニブ:3例、テムシロリムス:2例、エベロリムス:1例であった。28例のうち17例が6ヶ月の時点まで、7例が3ヶ月の時点まで治療を継続でき、上記の各データを集積した。4例は3ヶ月の時点までの治療が継続できなかった。今後、体組成の継続的な変化、体組成と握力の変化の相関関係、バイオマーカーとの関連についての解析が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Kondoh C, Hayashi N, Yoshino Y, Sassa N, Nakano Y, Gotoh M, Ando Y. Muscle wasting associated with the long-term use of mTOR inhibitors. *Mol Clin Oncol*. 2016 5:641-646. 査読有

doi: 10.3892/mco.2016.1015

Hayashi N, Ando Y, Gyawali B, Shimokata T, Maeda O, Fukaya M, Goto H, Nagino M, Kodera Y. Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients with metastatic gastric cancer receiving chemotherapy. *Oncol Rep*. 2016;35:1727-31. 査読有

doi: 10.3892/or.2015.4475.

〔学会発表〕(計 3件)

Gyawali B, Shimokata T, Mizutani T, Maeda O, Sassa N, Yoshino Y, Gotoh M, Ando Y. Temsirolimus induced muscle loss. The 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, November 4-5, 2016

Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Kondoh C, Hayashi N, Yoshino Y, Sassa N, Nakano Y, Gotoh M, Ando Y. Loss of muscle mass associated with the long term use of mTOR inhibitors. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会 2016年7月28日-30日

林直美, ピシャール・ギャワリ, 下方智也, 前田修, 後藤秀実, 柳野正人, 小寺泰弘, 安藤雄一. 進行再発胃がん患者における筋肉量評価について. 第48回制癌剤適応研究会. 2015年3月20日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 雄一 (ANDO, Yuichi)
名古屋大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 10360083

(2) 研究分担者

満間 綾子 (MITSUMA, Ayako)
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
研究者番号: 10467326

浦川 浩 (URAKAWA, Hiroshi)
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
研究者番号: 60584753

下方 智也 (SHIMOKATA, Tomoya)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号: 70612745