

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26750042

研究課題名(和文) 頭頸部癌の化学放射線療法において低栄養を引き起こす危険因子の解明

研究課題名(英文) The risk factor of malnutrition in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy

研究代表者

安井 苑子 (YASUI, Sonoko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号：30716634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：(1)多周波生体電気インピーダンス法により体組成の経時的変化を検討した。治療前に比し、治療後8週の体重、骨格筋量は有意に減少したが、体脂肪量に有意差はなかった。(2)治療前クレアチニン身長係数high群とlow群に分け、治療中の有害事象、治療中断、予後と比較した。low群では、治療中に深刻な血液毒性を認める割合が高く、放射線治療中断日数が多く、治療後生存率が低かった。本研究では筋肉量減少と関連する因子の解明には至らなかったが、治療前の筋肉量低値は治療中の血液毒性や治療中断と関連する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：(1) We measured the time-course change of body composition by bioelectrical impedance analysis. We compared the body composition before treatment and 8 weeks after treatment. Although the body weight and skeletal muscle mass decreased significantly, there was no significant difference in body fat mass. (2) We classified the patients into two groups by high and low creatinine height index (CHI). In low CHI group, there was higher ratio of severe hematological toxicity, more delayed days of radiotherapy, and less survival rate. In this study, although we could not elucidate the factor of muscle mass reduction, our results suggested the low muscle mass at pre-treatment was likely to associate to severe hematological toxicity and the interruption of treatment.

研究分野：臨床栄養

キーワード：頭頸部癌 化学放射線療法 低栄養 栄養評価 BIA

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の化学放射線療法では、治療の副作用により口腔粘膜障害、味覚障害、嘔気・嘔吐などの消化器症状が生じ、経口摂取・経腸栄養が困難となり体重減少が深刻化する。また、血液毒性として赤血球・白血球・血小板などの重篤な減少をきたす場合がある。これら体重減少や有害事象は、患者の QOL (Quality of life) を低下させるのみでなく、抗癌剤の投与量規定や治療の中断、予後不良につながる事が報告されている。また、頭頸部癌化学放射線療法を施行した患者の予後に影響する因子として、治療前の BMI (Body mass index) が検討されており、治療前 BMI が低い群では、治療後生存率が低いことがいくつかの報告で示されている。

近年、サルコペニアや悪液質の概念により、体重のみでなく筋肉量の評価が注目されている。例えば、消化器癌患者を対象とした研究では、術前の骨格筋量が予後を規定する独立した因子であるとの報告がある。しかしながら、頭頸部癌の化学放射線療法においては、体重についての検討はいくつかあるものの、筋肉量と予後との関連や、治療中の筋肉量変化については明らかとなっていない。

そこで、本研究では、栄養状態の指標として筋肉量に着目し、治療前の筋肉量が、治療中の有害事象や治療中断、予後と関連するかを検討することとした。さらに、治療中の体組成変化を検討し、体組成変化に影響を与えている因子の解明を目指したいと考えた。

2. 研究の目的

(1) 頭頸部癌化学放射線療法における体組成変化を明らかにし、体組成変化と関連する因子を解明する。

(2) 治療前筋肉量と治療中の有害事象、治療中断、予後との関連を検討する。

3. 研究の方法

(1) 頭頸部癌化学放射線療法中の体組成変化の検討

体組成分析は、多周波生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis; BIA) を用いた。体組成分析のゴールドスタンダードは DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry)、MRI (magnetic resonance imaging)、CT (computed tomography) であるが、これらは高価、被曝等の問題があり、体組成分析のみを目的とした実施は臨床上困難である。そこで、簡便・低侵襲・低コストの利点から日常臨床で広く使用され、DEXA、MRI、CT の測定値との相関が報告されている BIA 法を用いた。

【対象】

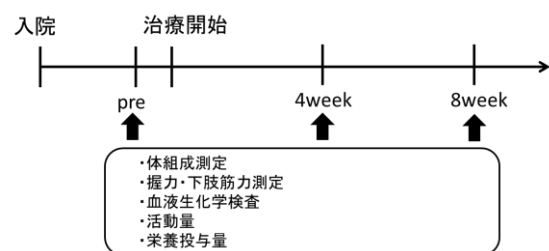
初回治療として化学放射線療法を行った頭頸部癌患者のうち、BIA 法による体組成分析が可能であった 12 名

【評価時期】

治療開始前、治療開始後 4 週、8 週

【評価項目】

身長、体重、BIA 法による体組成分析 (筋肉量、骨格筋量、体脂肪量)、握力、下肢筋力、血液生化学検査値、栄養投与量、活動量



【解析】

治療開始前、治療開始後 4 週、8 週の体組成変化の解析には対応のある t 検定を用いた。

(2)治療前筋肉量と治療中の有害事象、治療中断、予後との関連の検討

BIA 法で体組成を分析できた症例数が少なかったため、この検討では、後ろ向きにデータを収集した。治療前の 24 時間蓄尿から得られた尿中クレアチニン排泄量をもとに、クレアチニン身長係数(creatinine height index: CHI)を算出し、筋肉量の指標として用いた。治療前の CHI と治療中の有害事象、治療中断、死亡との関連を検討した。

【対象】

初回治療として化学放射線療法を行った頭頸部患者 36 名

【方法】

治療前の 24 時間蓄尿から得られた尿中クレアチニン排泄量をもとに以下の式より CHI を算出した。

男性

$$\text{CHI}(\%) = (\text{尿中クレアチニン排泄量}) / (\text{標準体重} \times 23) \times 100$$

女性

$$\text{CHI}(\%) = (\text{尿中クレアチニン排泄量}) / (\text{標準体重} \times 18) \times 100$$

CHI > 80% の High 群 (15 名)、CHI ≤ 80% の Low 群 (21 名) の 2 群に分類し、有害事象や放射線療法中断日数、死亡について比較した。有害事象は有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) ver4.0 に基づき Grade1~5 で評価した。



アウトカム

- ①有害事象の有無(CTCAE: Grade3以上を有と判定)
- ②放射線療法中断日数
- ③治療後生存率

【解析】

2 群間の比較には t 検定、カイ二乗検定を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて

log-rank test で有意性を検定した。

なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。統計解析は JMP ver.11 (SAS 社) を使用した。

4. 研究成果

(1)頭頸部癌化学放射線療法中の体組成変化

12 名の検討において、治療開始後 8 週の体重、筋肉量、骨格筋量は治療前に比し有意に減少したが、体脂肪量の変化に有意差はなかった。各個人の体組成変化をみると、筋肉量および骨格筋量は維持もしくは減少したのに対し、体脂肪量は減少・増加の両パターンがみとめられた。体重減少量が同じでも体組成変化が異なる場合があり、体重のみではなく体組成変化も評価することの重要性が示唆された。また、筋肉量が低下するのみでなく、握力および下肢筋力の低下もみとめた。

骨格筋量の減少と関連のある因子を検討するため、治療前に比し骨格筋量が 5% 以上減少した群 (9 名) と骨格筋量を維持できた群 (3 名) について、栄養投与量や活動量の違いを検討する予定であったが、現時点では症例数が少なく解明には至らなかった。今後の継続課題とする。

(2)治療前筋肉量と治療中の有害事象・治療中断・予後との関連

治療開始時の患者背景として、年齢、性別、身長、体重、BMI、癌の部位およびステージ、抗癌剤の種類について CHI high 群と low 群の間に有意差はなかった。血液生化学検査値では、血清 Alb は high 群で有意に高く、CRP は有意ではないが、high 群で低い傾向にあった。その他の血液検査値に差はなかった。

治療中の有害事象として、Grade3 以上の貧血、好中球数減少、リンパ球数減少を認めた患者の割合は、High 群では Low 群より有意に低かった。放射線療法中断日数は High 群では Low 群に比し有意に少なかった。さらに、治療後生存率は High 群では Low 群に比し有意に高かった。尿中クレアチニン排泄量は筋肉量に比例すると報告されていること

から、治療前に CHI が高い、すなわち筋肉量が多い患者では、治療中の有害事象、放射線治療中断日数、死亡が少ない可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

①安井苑子、谷村真優、松原あつみ、堤理恵、谷佳子、松村晃子、島田亜紀、阪上浩、武田憲昭、濱田康弘 頭頸部癌化学放射線療法において治療開始時のクレアチニン身長係数が有害事象や治療中断にあたる影響 第31回日本静脈経腸栄養学会 2016年2月25日 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

②久保みゆ、安井苑子、谷村真優、松原あつみ、堤理恵、谷佳子、松村晃子、島田亜紀、阪上浩、武田憲昭、濱田康弘 頭頸部癌化学放射線療法において治療開始時のクレアチニン身長係数が有害事象に与える影響 第19回日本病態栄養学会 2016年1月10日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[図書] (計 1 件)

①『栄養科学シリーズ NEXT 新・臨床栄養学』
竹谷豊、塚原丘美、桑波田雅士、阪上浩、安井苑子 (他 21 名) 講談社 総 309 ページ (268-276 ページ「悪性腫瘍」担当) 2016 年 1 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井 苑子 (YASUI, Sonoko)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号：30716634