

子宮頸癌サバイバーにおける治療後筋肉・脂肪面積変化の検討

坂井 裕樹・中村圭一郎・松岡 敬典・依田 尚之・原賀 順子
久保光太郎・春間 朋子・小川千加子・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科婦人科

Examination of changes in muscle and fat mass index after treatment in cervical cancer survivors

Yuki Sakai・Keiichiro Nakamura・Hirofumi Matsuoka・Naoyuki Ida・Junko Haraga
Kotaro Kubo・Tomoko Haruma・Chikako Ogawa・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

癌治療の発展によりがんサバイバーが増え、治療後の生活の質がますます重要になっている。そこで今回、子宮頸癌治療後における経時的な身体的変化に着目し、検討した。当科で広汎性子宮全摘術及び同時化学放射線治療（concurrent chemoradiotherapy: CCRT）を行った子宮頸癌患者27名を対象とし、治療前後（治療前、治療直後、治療後1年、治療後3年、治療後5年）のCT画像を用いて、第三腰椎レベルの骨格筋面積（skeletal muscle index: SMI）、腸腰筋面積（iliopsoas muscle index: IMI）、皮下脂肪面積（subcutaneous fat mass index: SFMI）、内臓脂肪面積（visceral fat mass index: VFMI）を計測し、経時的変化を検討した。治療前平均SMI, IMI, SFMI, VFMIは 35.56 ± 3.61 , 3.67 ± 0.76 , 51.56 ± 19.76 , $34.88 \pm 17.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ であった。治療後、筋肉・脂肪面積が20%以上減少した症例は治療直後ではIMI 3例（11.1%）、SFMI 4例（14.8%）、VFMI 12例（44.4%）、治療後1年IMI 2例（7.4%）、SFMI 9例（33.3%）、VFMI 11例（40.7%）、治療後3年IMI 3例（11.1%）、SFMI 3例（11.1%）、VFMI 7例（25.9%）、治療後5年IMI 6例（22.2%）、SFMI 6例（22.2%）、VFMI 8例（29.6%）であった。治療後における筋肉・脂肪面積変化は下肢リンパ浮腫や消化管・排尿障害の有害事象と関連はなく、治療後生活向上に向け、さらなる身体・精神面の解明が必要である。

Improvements in treatment for gynecologic cancers have increased the number of cancer survivors. This reinforces the importance of quality of life (QOL) after treatment. The purpose of this study was to investigate the physical changes after treatment for cervical cancer. Using CT, the muscle area at the level of the third lumbar vertebrae (skeletal muscle area, iliopsoas area) and fat area (subcutaneous fat area, visceral fat area) were measured, and changes over time were examined in 27 cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy and concurrent chemoradiotherapy (CCRT) before and after treatment (before treatment, immediately after treatment, 1 year after treatment, 3 years after treatment, 5 years after treatment). The mean pretreatment skeletal muscle area, iliopsoas area, subcutaneous fat area, and visceral fat area were 35.56 ± 3.61 , 3.67 ± 0.76 , 51.56 ± 19.76 , $34.88 \pm 17.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ respectively. From the results, the change of muscle and fat areas after treatment are not related to adverse events such as lower limb lymphedema, gastrointestinal dysfunction and urinary dysfunction. In the future, it will be necessary to clarify further physical and mental aspects to improve life after treatment.

キーワード：子宮頸癌サバイバー、有害事象、筋肉・脂肪面積

Key words : cervical cancer survivors, adverse events, muscle and fat mass index

緒言

癌治療の発展によりがんサバイバーが増えており、特に婦人科癌は若年者発症が多く、治療後の経過が長いことから治療後の生活の質（Quality of Life (QOL)）は重要である。QOLは身体的、精神的な変化だけでなく、社会的、経済的な変化なども問題になる。そこで我々は、当科で治療を行ったがんサバイバーに対し、就労復帰やライフスタイル変化について、これまで検討

を行ってきた。その中で、合併症の一つである下肢リンパ浮腫の出現が、歩行障害などの著しいQOL低下を引き起こし、就労復帰に影響を与え得ることを報告してきた。¹⁾⁻³⁾

リンパ浮腫は婦人科癌より乳癌で多く検討され、乳癌においては前腕リンパ浮腫が出現すると腕力低下や肩関節可動域の狭まり、精神面のQOL低下や抑うつ症状も来しやすく、家族役割の変化、経済的にも支障をきたしていた。⁴⁾⁻⁶⁾しかし婦人科癌における下肢リンパ浮

腫発症患者の身体的な検討を行った報告は未だない。

下肢の筋力低下に伴い歩幅の減少、歩調の低下、股関節における運動域減少などの歩行機能が低下することが知られており、歩行時股関節屈曲（脚の前方への振り出し）の原動力となる腸腰筋は歩行に重要な役割を果たしている。^{7)~9)}

また、近年高齢化が進行している背景もあり、加齢による骨格筋量減少を要因とする筋力低下についてサルコペニアという病態定義がされており、骨格筋量減少の要因として炎症性疾患、腎疾患、低栄養、悪性腫瘍などの影響が挙げられている。^{10) 11)} そこで我々はCT画像を用い、骨格筋や腸腰筋面積測定を行い、子宮頸癌治療後の下肢リンパ浮腫を始め消化管障害、排尿障害といった骨格筋量減少に影響を及ぼす可能性のある有害事象との相関関係について、検討を行った。

方 法

本研究は当施設倫理委員会の承認のもと、平成20年4月1日から平成25年12月31日までに当科で子宮頸癌と診断され、広汎性子宮全摘術及び後療法の同時化学放射線治療を行った27名の患者を対象とした。

筋肉・脂肪面積の評価法について様々な基準が提唱されているが、近年サルコペニアの診断目的などで使用されている方法の一つである、身長(m)の二乗に対する面積比(cm^2/m^2)を利用し今回は筋肉・脂肪面積を検討した。^{10) 11)}

治療前、治療直後、治療後1年、治療後3年、治療

後5年のComputed Tomography (CT) 画像を用いて、第三腰椎レベル椎体単一軸画像の筋肉・脂肪面積(cm^2)の測定を行い、身長(m)の二乗に対する面積比〔骨格筋面積 (skeletal muscle index: SMI), 腸腰筋面積 (iliopsoas muscle index: IMI), 皮下脂肪面積 (subcutaneous fat mass index: SFMI), 内臓脂肪面積 (visceral fat mass index: VFMI)〕をそれぞれ算出した。CT画像はソフトウェア (Synapse Vincent; Fujifilm Medical, Tokyo, Japan) を使用し解析を行った。筋肉面積と脂肪面積はそれぞれCT値-30~150HU, -190~-30HUの範囲で抽出される領域を測定した(図1)。

加齢による筋肉量の減少に関する先行研究として、加齢により20歳時から80歳時までに筋肉量は20~40%減少することが報告されており¹²⁾、今回の研究では筋肉量・脂肪量ともに20%以上の減少をカットオフに設定した。

有害事象である下肢リンパ浮腫、消化管障害、排尿障害は、カルテから抽出した情報を用い、解析を行った。下肢リンパ浮腫は国際リンパ学会 (ISL) が特定した病期を用い、消化管障害および排尿障害は有害事象の共通用語基準 (CTCAE) バージョン4.0を使用し、評価した。この研究では、下肢リンパ浮腫、消化管障害 (胃腸出血, イレウス, 腸閉塞) および排尿障害 (血尿, 尿閉) が少なくとも病期もしくはグレードがII以上の場合、陽性と判断して、解析を行った。統計解析にはカイ2乗検定を用いた。P<0.05を有意差ありと判定した。

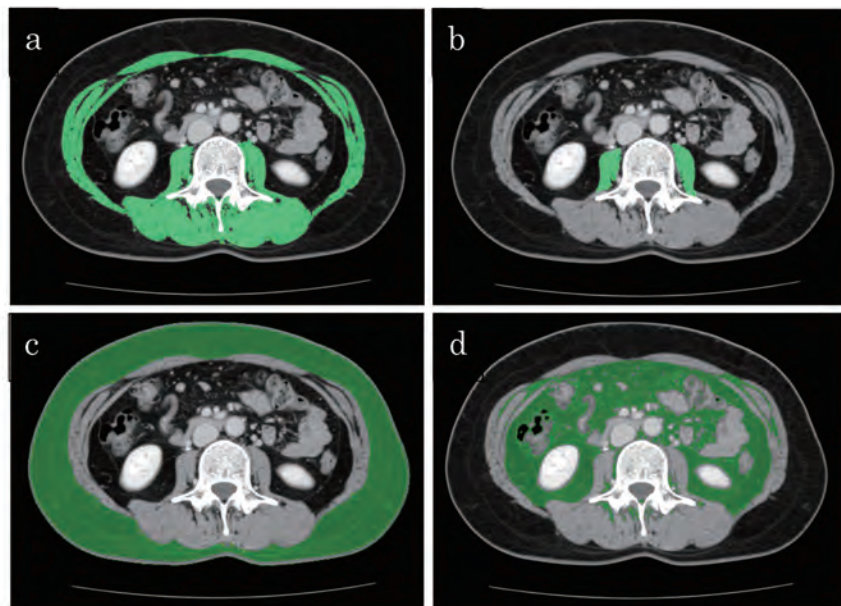


図1 CT画像を用いた筋肉面積および脂肪面積の測定

面積測定の一例として患者XのCT画像を示す。図に示す第3腰椎レベルにおけるスライス上で以下のCT値により抽出される面積のうち緑色で囲まれた領域を測定した。a: 骨格筋 (CT値-30~150HU), b: 腸腰筋 (CT値-30~150HU), c: 皮下脂肪 (CT値-190~-30HU), d: 内臓脂肪 (CT値-190~-30HU)

成 績

本研究を行った罹患年齢の中央値は55歳であり、進行期、組織型、Body Mass Index (BMI)、追加治療、下肢リンパ浮腫、消化管障害、排尿障害の内訳を表1に示した。

治療前、治療直後、治療1年後、治療3年後、治療5年後の各時期における平均SMI、IMI、SFMI、VFMIは

表2に示した。それぞれの変化率を求めた結果は図2のようになったが、いずれも明らかな経時的変化は認めなかった。

また、IMI、SFMI、VFMIにおいては治療後20%以上減少した症例は散見されたが、SMIは治療後いずれの時点でも20%以上減少を認めなかった(表3a)。

有害事象の下肢リンパ浮腫、消化管障害、排尿障害

表1 観察患者背景
癌罹患年齢 26歳-68歳 (中央値 55歳)

	数	%
進行期		
IB1	17	63
IB2	4	14.8
IIB	6	22.2
組織型		
扁平上皮癌	22	82.3
腺癌	1	4.4
その他	4	13.3
Body Mass Index (BMI)		
<20.0	5	18.5
20.0-24.9	17	63.0
≥25.0	5	18.5
追加治療(同時化学放射線治療)		
無	9	33.3
有	18	66.7
下肢リンパ浮腫		
無	13	48.1
有	14	51.9
消化管障害		
無	19	70.4
有	8	29.6
排尿障害		
無	20	74.1
有	7	25.9

観察群の中央値、進行期、組織型、Body Mass Index (BMI)、追加治療、下肢リンパ浮腫、消化管障害、排尿障害の内訳。

表2 筋肉・脂肪面積比の経時的推移

	治療前	治療後	治療1年後	治療3年後	治療5年後
SMI	35.56±3.61	35.10±4.03	33.95±4.32	34.47±4.43	34.14±4.30
IMI	3.67±0.76	3.85±0.81	4.04±0.76	3.77±0.83	3.74±0.97
SFMI	51.56±19.76	47.34±20.89	46.34±20.02	52.38±16.61	53.30±18.30
VFMI	34.88±17.89	23.61±19.32	22.95±22.62	31.93±20.13	39.81±20.13

データは平均±標準偏差で表示

(単位 cm²/m²)

治療前、治療直後、治療1年後、治療3年後、治療5年後の各時期における平均SMI・IMI・SFMI・VFMIの内訳。

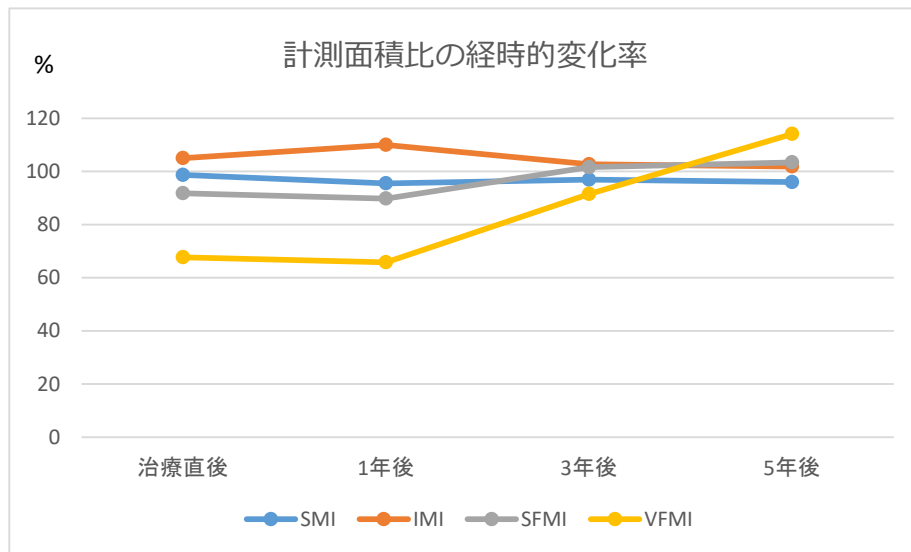


図2 筋肉・脂肪面積比の経時的変化率

縦軸には観察群の骨格筋面積比 (skeletal muscle index: SMI)・腸腰筋面積比 (iliopsoas muscle index: IMI)・皮下脂肪面積比 (subcutaneous fat mass index: SFMI)・内臓脂肪面積比 (visceral fat mass index: VFMI) それぞれの平均値の経時的変化率を示しており、治療前・治療直後・1年・3年・5年後における推移を示す。

表3 筋肉・脂肪面積減少例の検討

表3a

	治療直後	治療1年後	治療3年後	治療5年後
SMI	0例	0例	0例	0例
IMI	3例(11.1%)	2例(7.4%)	3例(11.1%)	6例(22.2%)
SFMI	9例(33.3%)	9例(33.3%)	3例(11.1%)	6例(22.2%)
VFMI	12例(44.4%)	11例(40.7%)	7例(25.9%)	8例(29.6%)

表3b

	下肢リンパ浮腫							
	治療直後		1年後		3年後		5年後	
	+	-	+	-	+	-	+	-
IMI	0	3	1	1	1	2	3	3
SFMI	6	3	4	5	1	2	4	2
VFMI	6	6	6	5	4	3	5	3

	消化管障害							
	治療直後		1年後		3年後		5年後	
	+	-	+	-	+	-	+	-
IMI	0	3	0	2	0	3	2	4
SFMI	2	7	3	6	1	2	3	3
VFMI	3	9	4	7	4	3	4	4

	排尿障害							
	治療直後		1年後		3年後		5年後	
	+	-	+	-	+	-	+	-
IMI	0	3	1	1	1	2	1	5
SFMI	2	7	1	8	2	1	1	5
VFMI	3	9	3	8	1	6	2	6

3a: SFI・IMI・SFMI・VFMIが治療前から20%以上減少した症例数についての内訳。
 3b: IMI・SFMI・VFMIが治療前から20%以上減少した症例における、合併症の有無についての内訳。

と、経時的筋肉・脂肪面積減少に対しての影響について検討するために、IMI・SFMI・VFMIが治療前から20%以上減少した症例における、合併症の有無について表3bに示した。今回の結果からは、有害事象と筋肉・脂肪量減少について明らかな関連性は認めなかった。

考 察

治療法の進歩によりがんサバイバーが増えている。子宮頸癌サバイバーが下肢リンパ浮腫が出現すると著しくQOL低下し、身体面だけでなく、精神面が低下することや就労復帰に問題が生じることが知られている。^{2) 3)} 婦人科全領域では、下肢リンパ浮腫が1.2%~39.1%出現すると報告もあり、¹³⁾⁻¹⁷⁾ 当科においても子宮頸癌治療後に下肢リンパ浮腫が24.3%に出現していた。²⁾ 今回の検討では観察対象患者の51.9%に下肢リンパ浮腫を認めており、発症時期は12ヵ月以内に64.3%の患者が発症していた。

今回の検討では、観察群のSMIおよびIMIの平均値の経時変化は明らかには認められなかった(図2)。また、SFMIおよびVFMIにおいては、治療直後から1年後にかけてVFMIの減少を認めたが、治療3年後以降では治療前との変化は明らかには認められなかった(図2)。

また、筋肉・脂肪面積が20%以上減少した症例における、下肢リンパ浮腫・消化管障害・排尿障害といった有害事象の有無について検討したが、関連性は明らかにはできなかった(表3b)。下肢リンパ浮腫の発症時期(12ヵ

月以内)や有害事象重複している症例においても筋肉・脂肪面積低下との関連性を認めなかった。

広汎性子宮全摘術(RH)及び同時化学放射線治療(CCRT)を行った子宮頸癌患者27名を、広汎性子宮全摘術(RH)のみを行った9名と化学放射線治療(CCRT)を併用した18名と比較を行った。治療の合併症発生率においてはRH+CCRT群の方が下肢リンパ浮腫・消化管障害・排尿障害のいずれの発生率においても高く、下肢リンパ浮腫においてはRH+CCRT群では72%で下肢リンパ浮腫が発生しており、RH群に対して有意差を認めた(図3)。また治療後1, 3, 5年後におけるIMI, SFMI, VFMIが20%以上減少した症例の割合を検討したところ、RH+CCRT群の方がいずれの割合も高い傾向にあり、VFMIにおいて有意差を認めた(図3)。本研究では、観察症例が少数であったこと、CCRT単独症例の観察は行っていないことなどを踏まえると、CCRT併用による影響に関しての明確な結論を述べることは適切ではないが、今後データの蓄積によりCCRT併用による治療が下肢リンパ浮腫の発生率および身体組成に影響し得ることが示唆された。

観察症例(中央値55歳)を55歳未満と55歳以上の二群に分け、治療合併症の発生率および筋肉・脂肪面積変化について比較したが明らかな差は認められなかった(図4)。またBMIに関しても合併症発生率や筋肉・脂肪面積変化について比較したが、明らかな差は認められなかった(図5)。

有害事象を生じた婦人科癌患者のQOLが著明に低下

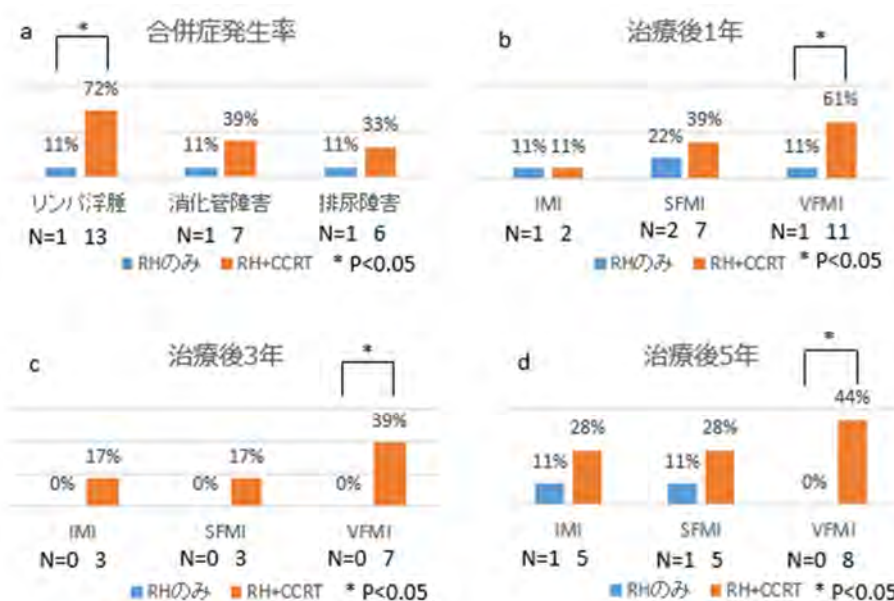


図3 RH単独群とCCRT併用群との比較検討

a: 広汎性子宮全摘術(RH)のみを行った9名と化学放射線治療(CCRT)を併用した18名における、下肢リンパ浮腫・消化管障害・排尿障害それぞれの発生率。b, c, d: 広汎性子宮全摘術(RH)のみを行った9名と化学放射線治療(CCRT)を併用した18名における、治療後1, 3, 5年後でのIMI, SFMI, VFMIが20%以上減少した症例の割合。

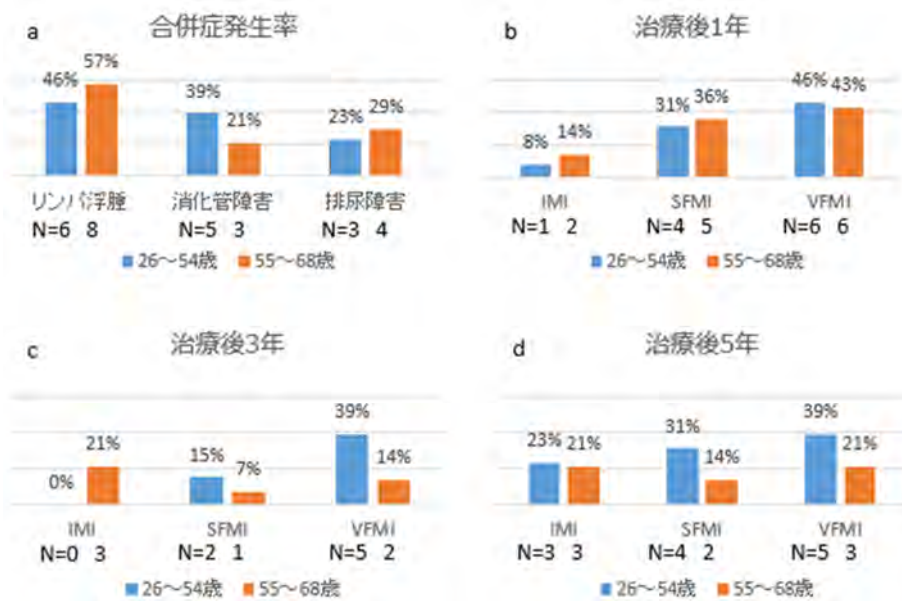


図4 年齢別の比較検討
 a: 55歳未満の患者13例と55歳以上の患者14例における、下肢リンパ浮腫・消化管障害・排尿障害それぞれの発生率。b, c, d: 55歳未満の患者13例と55歳以上の患者14例における、治療後1, 3, 5年後でのIMI, SFMI, VFMIが20%以上減少した症例の割合。

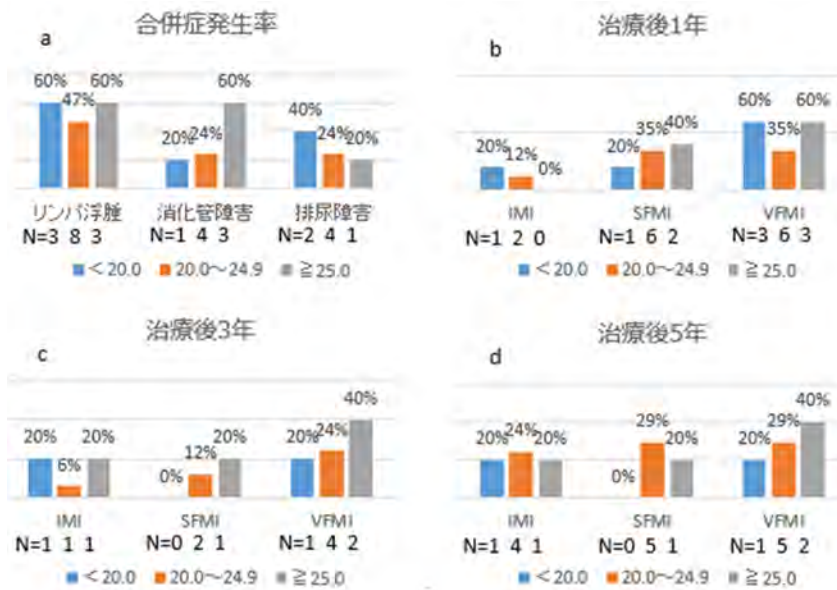


図5 BMI別の比較検討
 a: BMI=<20.0 (5例), 20.0~24.9 (17例), >25.0 (5例)の3群における、下肢リンパ浮腫・消化管障害・排尿障害それぞれの発生率。b, c, d: BMI<20.0 (5例), 20.0~24.9 (17例), >25.0 (5例)の3群における、治療後1, 3, 5年後でのIMI, SFMI, VFMIが20%以上減少した症例の割合。

する報告は散見されるが、QOLと筋肉・脂肪面積の相関関係は不明であり、今後前向き検討を組み、QOLと筋肉・脂肪面積の関係性を明らかにするとともに、治療後における生活の質向上に努めるための心身・精神面の解析を行うことが重要である。

文 献

- 1) Nakamura K, Masuyama H, Nishida T, Haraga J, Ida N, Saijo M, Haruma T, Kusumoto T, Seki N, Hiramatsu Y. Return to work after cancer treatment of gynecologic cancer in Japan. BMC

- Cancer 2016; 16: 558.
- 2) Nakamura K, Masuyama H, Ida N, Haruma T, Kusumoto T, Seki N, Hiramatsu Y. Radical Hysterectomy Plus Concurrent Chemoradiation/Radiation Therapy Is Negatively Associated With Return to Work in Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 117-122.
 - 3) Omichi C, Nakamura K, Haraga J, Ida N, Saijo M, Nishida T, Kusumoto T, Masuyama H. The Influence of Adverse Effects on Quality of Life of Survivors of Gynecologic Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 2014-2019.
 - 4) Tsuchiya M. Patient education, upper-limb symptom perception, and quality of life among Japanese breast cancer survivors. *Qual Life Res* 2014; 23: 2327-2332.
 - 5) Teo I, Novy DM, Chang DW, Cox MG, Fingeret MC. Examining pain, body image, and depressive symptoms in patients with lymphedema secondary to breast cancer. *Psychooncology* 2015; 24: 1377-1383.
 - 6) Mak SS, Mo KF, Suen JJ, Chan SL, Ma WL, Yeo W. Lymphedema and quality of life in Chinese women after treatment for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13: 110-115.
 - 7) Bassey EJ, Bendall MJ, Pearson M. Muscle strength in the triceps surae and objectively measured customary walking activity in men and women over 65 years. *Clinical Science* 1988; 74: 85-89.
 - 8) 金俊東, 久野譜也, 相馬りか, 増田和実, 足立和隆, 西嶋尚彦, 石津政雄, 岡田守彦. 加齢による下肢筋量の低下が歩行能力に及ぼす影響. *体力科学* 2000; 49: 589-596.
 - 9) 名倉武雄. MR画像を用いた大腰筋の生体力学的機能解釈. *慶應医学* 1997; 74: 867-876.
 - 10) サルコペニア診療ガイドライン作成委員会. サルコペニア診療ガイドライン2017年版. 東京: ライフサイエンス出版株式会社, 2017.
 - 11) Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, Ikeda T, Baba H, Maehara Y. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20(4): 401-407.
 - 12) 谷本芳美, 渡辺美鈴, 河野令, 広田千賀, 高崎恭輔, 河野公一. 日本人筋肉量の加齢による特徴. *日老医誌* 2010; 47: 52-57.
 - 13) Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 714-718.
 - 14) Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningssohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1130-1139.
 - 15) Tanaka T, Ohki N, Kojima A, Maeno Y, Miyahara Y, Sudo T, Takekida S, Yamaguchi S, Sasaki H, Nishimura R. Radiotherapy negates the effect of retroperitoneal nonclosure for prevention of lymphedema of the legs following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies: an analysis from a questionnaire survey. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 460-464.
 - 16) Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 47.
 - 17) Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ, Yoon JH, Lee KH, Park TC, Park JS, Bae SN, Hur SY. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 22: 686-691.
-
- 【連絡先】**
坂井 裕樹
広島市立広島市民病院
〒730-8518 広島県広島市中区基町7番33号
電話: 082-221-2291 FAX: 082-223-5514
E-mail: yuuki_sakai@med.miyazaki-u.ac.jp