

ORIGINAL ARTICLE

## 進行非小細胞肺癌患者におけるサルコペニア併存率および予後への影響

伊藤真也<sup>1</sup>・林 久恵<sup>2</sup>・松本維也<sup>1</sup>・中野理沙<sup>1</sup>・  
安河内祐太<sup>1</sup>・原口哲郎<sup>3</sup>・井上 周<sup>3</sup>

### Comorbidity and Prognostic Impact of Sarcopenia in Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer

Shinya Ito<sup>1</sup>; Hisae Hayashi<sup>2</sup>; Yukiya Matsumoto<sup>1</sup>; Risa Nakano<sup>1</sup>;  
Yuta Yasukochi<sup>1</sup>; Tetsuro Haraguchi<sup>3</sup>; Hiroshi Inoue<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation, Karatsu Red Cross Hospital, Japan; <sup>2</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, Japan; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Karatsu Red Cross Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** This study clarified the details concerning sarcopenia as a comorbidity and the relationship between sarcopenia and the prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. **Study Design.** We retrospectively studied 39 patients with stage IV advanced non-small-cell lung cancer and an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0-1. After classifying patients into the non-sarcopenia or sarcopenia group based on their grip strength, gait speed, and psoas muscle index, the proportion in the sarcopenia group was determined. The overall survival (OS) was then compared between patients with and without sarcopenia and by the severity of sarcopenia. **Results.** Sarcopenia was a comorbidity in 41%, and the sarcopenia group had a significantly worse OS than the non-sarcopenia group (median, 11.0 vs. 17.9 months,  $p < 0.05$ ). Furthermore, the OS decreased with increasing severity of sarcopenia (log-rank test for trend,  $p < 0.05$ ). **Conclusion.** In advanced non-small-cell lung cancer, the rate of sarcopenia comorbidity is high, even in patients with a good Performance Status, and an accurate evaluation of sarcopenia is necessary to predict the prognosis.

(JLCC. 2022;62:975-982)

**KEY WORDS** — Advanced non-small-cell lung cancer, Prognostic factor, Sarcopenia, Rehabilitation, Cachexia

Corresponding author: Shinya Ito.

Received April 26, 2022; accepted August 1, 2022.

**要旨** — **目的.** 本研究は、進行非小細胞肺癌患者のサルコペニア併存率および予後との関係を明らかにすることを目的とした。**研究計画.** IV期進行非小細胞肺癌でEastern Cooperative Oncology Group Performance Status 0~1の患者39例を対象に後方視的に調査した。握力、歩行速度、大腰筋指数より非サルコペニア群、サルコペニア群に分類後サルコペニア群の割合を算出した。その後、サルコペニアの有無、さらにサルコペニアの重症度別で全生存期間(OS)を比較した。**結果.** サルコペニアの併存率は41%であり、サルコペニア群のOS

は非サルコペニア群より有意に不良であった(中央値、11.0ヵ月 vs. 17.9ヵ月,  $p < 0.05$ )。さらにサルコペニアの重症度の増加に伴いOSの低下がみられた(log-rank test for trend,  $p < 0.05$ )。**結論.** 進行非小細胞肺癌では全身状態が良好であってもサルコペニアの併存率は高く、サルコペニアを正確に評価することが予後予測のために必要である。

**索引用語** — 進行非小細胞肺癌, 予後因子, サルコペニア, リハビリテーション, 悪液質

<sup>1</sup>唐津赤十字病院リハビリテーション技術課; <sup>2</sup>愛知淑徳大学健康医療科学部; <sup>3</sup>唐津赤十字病院呼吸器内科。

論文責任者: 伊藤真也。

受付日: 2022年4月26日, 採択日: 2022年8月1日。

## はじめに

進行肺癌に対する化学療法は緩和治療と比較して全生存期間 (overall survival: OS) の延長<sup>1</sup>や生活の質 (quality of life: QOL) の改善<sup>2</sup>が報告されている。しかし、原疾患に加え化学療法の副作用により治療早期から骨格筋量や身体機能の低下を生じやすく運動療法や栄養療法等の支持療法が重要になる。<sup>3</sup> 進行肺癌患者に対する運動療法は筋力や全身持久力を向上させる一方で、その脱落率は37~56%と高いことが報告されている。<sup>4,6</sup> 脱落例については、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が0~1の良好な対象者であっても全体の24%が健康状態の悪化により継続できなかったと報告されており、<sup>4</sup> より詳細な予後予測を行ったうえでリハビリテーションプログラムを立案する必要がある。

PSと同様、身体的特徴の予後因子についてサルコペニアが着目されている。治療前の進行非小細胞肺癌では74%の患者でサルコペニアがみられ、<sup>7</sup> サルコペニアはがん患者の予後不良因子であると報告されている。<sup>8-10</sup> しかしそれらの研究はサルコペニアを骨格筋量のみで定義しており、サルコペニア診断基準の重要な側面である「筋力または身体能力の低下」<sup>11</sup> が考慮されていない。そこで本研究は骨格筋量に加え筋力・身体機能評価を行い、進行非小細胞肺癌患者におけるサルコペニアの併存率、サルコペニアと予後の関係を明らかにすることを目的とした。

## 対象と方法

本研究は単施設レトロスペクティブ研究である。2016年8月から2021年2月までにIV期進行非小細胞肺癌に対し当院にて初回化学療法を施行したECOG PS: 0~1の患者を対象とし、唐津赤十字病院倫理委員会(承認番号10-1)の承認を得たうえで実施した。研究の実施にはヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した。

骨格筋量は初回治療開始前のCT画像から、画像解析ソフト(富士フイルムメディカル社, SYNAPSE VINCENT)を使用し測定した。第3腰椎レベル尾側端の大腰筋横断面積<sup>12</sup>をトレースし測定後(Figure 1)、左右の大腰筋面積の合計値を身長<sup>2</sup>で除しpsoas muscle index (PMI)を算出した。筋力は左右の握力を2回ずつ測定し最大値を採用した。身体能力は6m歩行路を普通速度で歩いた際の歩行速度を測定した(握力、歩行時間測定の所要時間2分程度)。カットオフ値は、PMIは男性6.36 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性3.92 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、<sup>13</sup> 握力は男性28 kg、女性18 kg、<sup>11</sup> 歩行速度は1.0 m/s<sup>11</sup>とした。



PMI (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) = cross-sectional area of both psoas muscles (cm<sup>2</sup>) / height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)

**Figure 1.** Using CT, the psoas muscle areas at the third lumbar vertebrae level was traced. The PMI was calculated using the above equation.

## 研究1 (併存率)

アジアサルコペニアワーキンググループ (Asian Working Group for Sarcopenia: AWGS) の診断アルゴリズム<sup>11</sup>を参考に正常群、プレサルコペニア群、通常サルコペニア群、重症サルコペニア群に群分けし(Figure 2)各群の割合を算出した。

## 研究2 (予後)

Programmed death protein-ligand 1 (PD-L1) ≥50% または epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異・anaplastic lymphoma kinase (ALK) 転座陽性を除外基準に加え評価した。機能的側面を考慮したサルコペニアと考慮していないサルコペニアの予後を検討するために非サルコペニア群(正常群、プレサルコペニア群)とサルコペニア群(通常サルコペニア群、重症サルコペニア群)、正常群と低骨格筋量群(プレサルコペニア群、通常サルコペニア群、重症サルコペニア群)に分類した(Figure 2)。観察期間は治療開始日から2022年2月までとし、OSをそれぞれで群間比較した。さらにサルコペニアの重症度と予後に関連があるかを検討するために、プレサルコペニア群、通常サルコペニア群、重症サルコペニア群とOSの関係を調査した。OSは、治療開始日から死亡日までの期間と定義した。

## 統計学的解析

生存曲線をKaplan-Meier法にて解析後、群間比較はlog-rank検定を使用した。背景因子の群間比較にはKruskal-Wallis検定とFisherの正確検定を使用し、post hoc検定にはBonferroni検定を使用した。統計解析はEZR (version 1.40)<sup>14</sup>にて行い、有意水準はp=0.05とした。

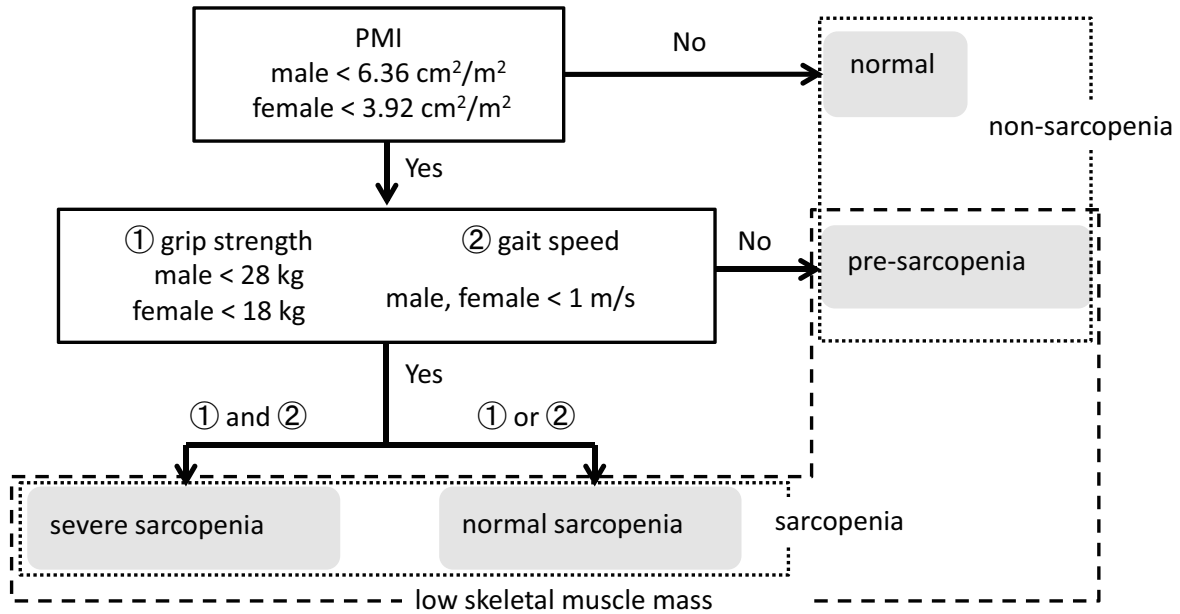


Figure 2. Classification of sarcopenia according to the skeletal muscle mass and physical function.

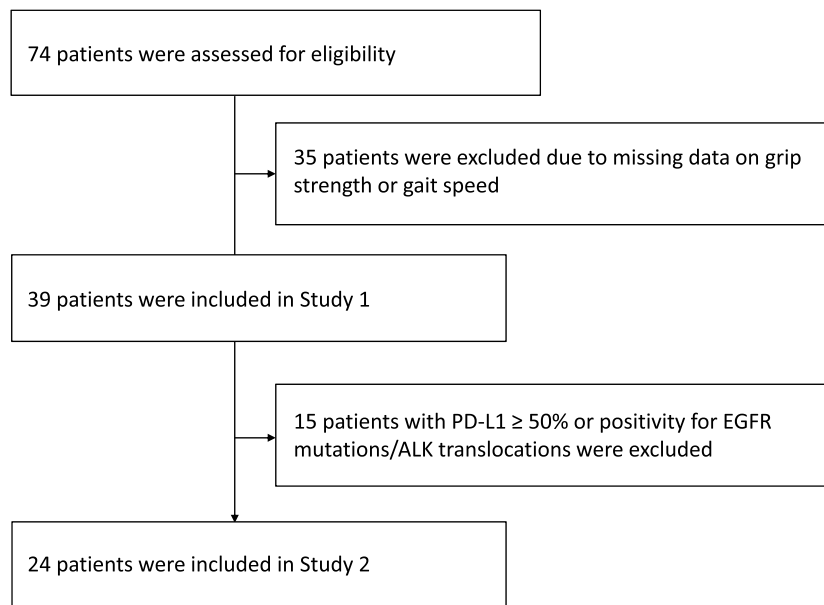


Figure 3. Patient flow diagram.

## 結果

### 1. サルコペニアの併存率

本研究では適格基準を満たす74症例のうちデータ欠損症例を除いた39例を解析対象とした(Figure 3)。正常群が31% (12例)、プレサルコペニア群が28% (11例)、通常サルコペニア群が23% (9例)、重症サルコペニア群が18% (7例)であった。

### 2. サルコペニアと予後

39例から除外基準を満たす対象者を除いた24例(Figure 3)の特徴をTable 1に示す。性別に関しFisherの正確検定では有意差がみられたがpost hoc検定では有意差はみられなかった。その他の項目について各群間で有意差はみられなかった。初回化学療法は細胞傷害性抗癌剤、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬が使用されており、さらに併用療法、単剤療法と治療内

**Table 1.** Characteristics of Patients

	All (n = 24)	Normal (n = 8)	Pre-sarcopenia (n = 3)	Normal sarcopenia (n = 6)	Severe sarcopenia (n = 7)	p-value
Age; median (range), years	71.5 (67.0-77.3)	70.5 (62.8-77.8)	69.0 (68.5-70.0)	72.0 (71.3-75.8)	72.0 (68.5-79.0)	0.68
Sex; n (%)						<0.05
Male	20 (83.3)	4 (50)	3 (100)	6 (100)	7 (100)	
Female	4 (16.7)	4 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Histology; n (%)						0.53
Squamous	7 (29.2)	2 (25.0)	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	
Non-squamous	17 (70.8)	6 (75.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	5 (71.4)	
Smoking status; n (%)						0.11
Never smoker	3 (12.5)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Current or former smoker	21 (87.5)	5 (62.5)	3 (100)	6 (100)	7 (100)	
First line therapy; n (%)						0.31
Platinum-based chemotherapy	17 (70.8)	6 (75.0)	3 (100)	5 (83.3)	3 (42.9)	
CBDCA + nab-PTX + Pembrolizumab	3	1	1	0	1	
CBDCA + nab-PTX + BEV	2	2	0	0	0	
CBDCA + nab-PTX	4	0	1	3	0	
CBDCA + PEM + Pembrolizumab	3	0	1	1	1	
CBDCA + PEM + BEV	1	1	0	0	0	
CBDCA + PEM	4	2	0	1	1	
Single agent chemotherapy	7 (29.2)	2 (25.0)	0 (0)	1 (16.7)	4 (57.1)	
Pembrolizumab	1	1	0	0	0	
PEM	4	1	0	1	2	
nab-PTX	2	0	0	0	2	
Body mass index; median (range), kg/m <sup>2</sup>	21.0 (18.4-22.8)	23.0 (20.9-24.2)	20.6 (18.6-21.2)	18.9 (17.6-21.0)	20.9 (17.7-21.5)	0.14
Rehabilitation; n (%)	24 (100)	8 (100)	3 (100)	6 (100)	7 (100)	—

A post hoc analysis showed the following: Sex, normal vs. pre-sarcopenia,  $p=1.00$ , normal vs. normal sarcopenia,  $p=0.51$ , normal vs. severe sarcopenia,  $p=0.46$ .

CBDCA, carboplatin; nab-PTX, albumin-bound paclitaxel; BEV, bevacizumab; PEM, pemetrexed.

容は様々であった。本研究期間中、全対象者が入院毎にリハビリテーションを受けており、その内容は入院中のADL維持を目的とした歩行練習、生活動作の練習が中心であった。

正常群と低骨格筋量群のOSをFigure 4Aに示す。低骨格筋量群のOSは正常群より不良である傾向がみられたが有意な差はみられなかった(中央値, 13.1ヵ月 vs. 19.2ヵ月,  $p=0.137$ )。

非サルコペニア群とサルコペニア群のOSをFigure 4Bに示す。サルコペニア群のOSは非サルコペニア群より有意に不良であった(中央値, 11.0ヵ月 vs. 17.9ヵ月,  $p=0.021$ )。

プレサルコペニア群, 通常サルコペニア群, 重症サルコペニア群のOSをFigure 5に示す。サルコペニアの重症度の増加に伴いOSの低下がみられた(log-rank test for trend,  $p=0.031$ )。

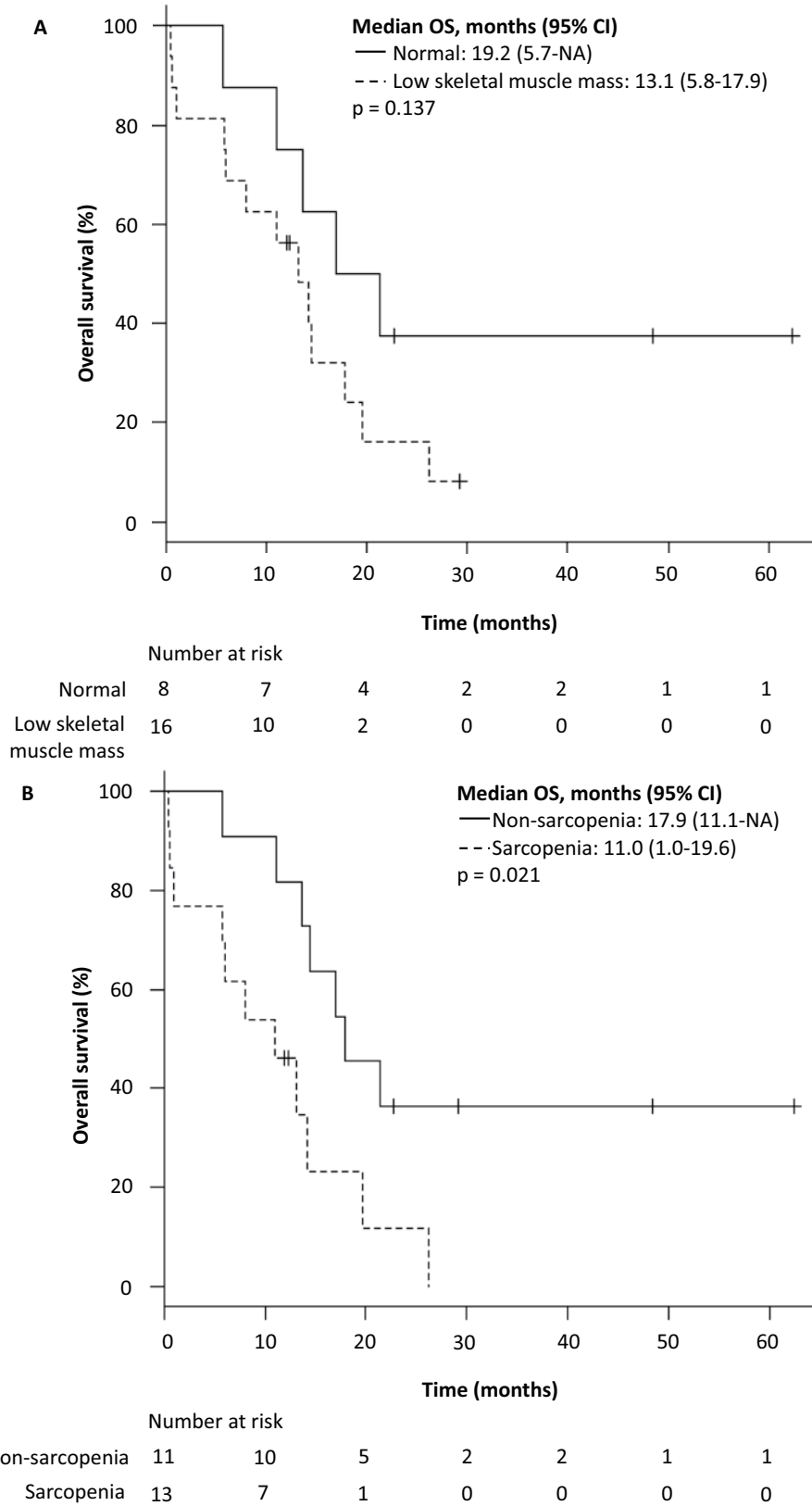
## 考察

本研究は、進行非小細胞肺癌患者のサルコペニアに関

しAWGSの定義に従って調査した初めての研究である。

サルコペニアの疫学として、地域在住高齢者では7.5%<sup>15</sup>、慢性閉塞性肺疾患患者では14.5%<sup>16</sup>、維持透析患者では20%<sup>17</sup>と報告されている。本研究では全対象者のうち41%がサルコペニアを併存し、重症サルコペニア患者も18%という高い割合でみられた。これらの結果は、進行肺癌患者では治療前のPSが良好であっても治療開始後早期よりPSやADLの低下が生じることを示唆する所見であると考えられる。

進行肺癌患者の骨格筋量や身体機能の低下の予防には一定の活動量を保つ必要があると考えられるが、がんリハビリテーションは病期別でその目的が異なるため<sup>18</sup>、予後を考慮したリハビリテーションプログラムの立案が重要となる。進行非小細胞肺癌患者において低骨格筋量のみで定義されたサルコペニアは予後不良因子であることが報告されている<sup>10</sup>一方で、否定的な報告もあり<sup>7,19,20</sup>サルコペニアと予後との関係については合意が得られていない。本来、サルコペニアは低骨格筋量に加え筋力ま



**Figure 4.** Kaplan-Meier curves of the overall survival (OS). We compared the OS between the normal and low skeletal muscle mass groups (A) and between the non-sarcopenia and sarcopenia groups (B).

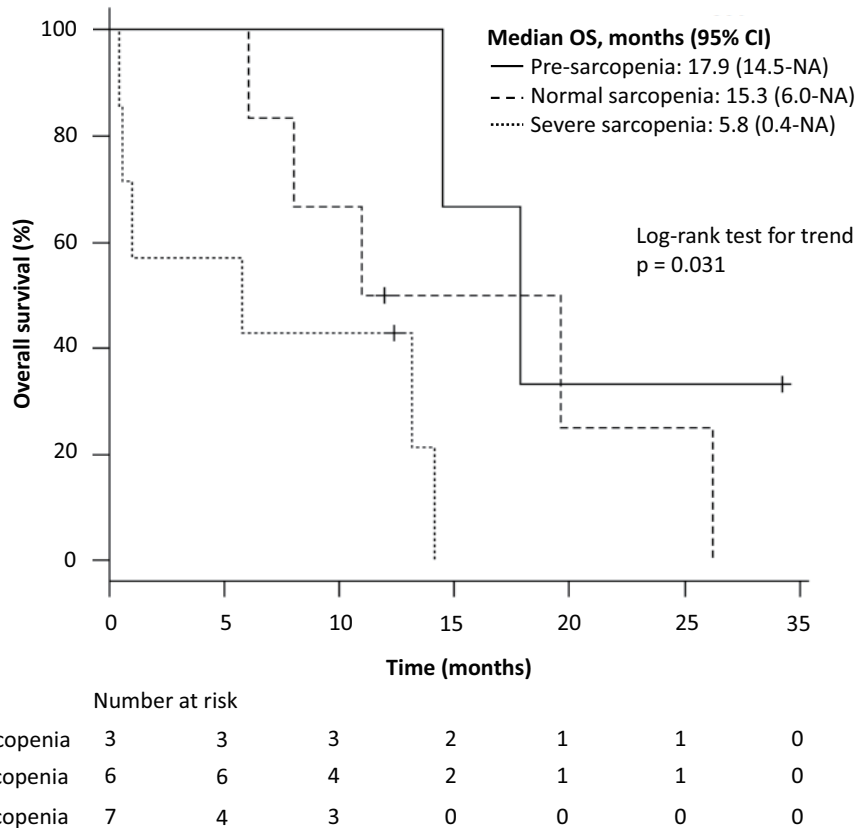


Figure 5. Kaplan-Meier curves of the overall survival by sarcopenia status.

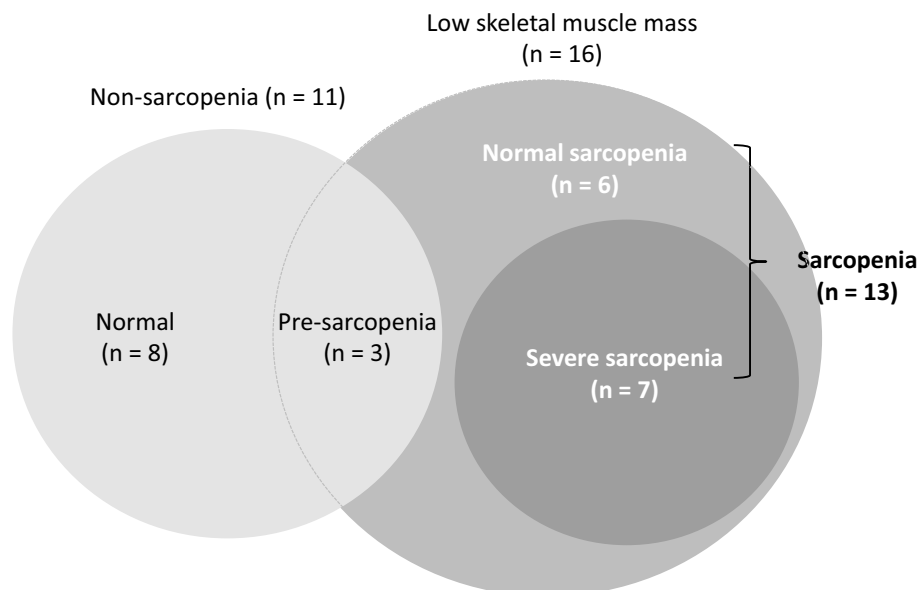
たは身体能力の低下によって定義される。<sup>11</sup> 本研究では、正常群と低骨格筋量群の OS は有意な差がなかった一方で、非サルコペニア群とサルコペニア群では有意差がみられた。さらにサルコペニアの重症度が高いほど予後が不良である傾向がみられた。これらの結果から、低骨格筋量が認められるが身体機能は維持されたプレサルコペニア群の予後は正常群の予後と同様に比較的良好であり、低骨格筋量に加え身体機能低下が認められるサルコペニア群の予後が不良であると考えられる。そのためサルコペニアの有無を低骨格筋量のみで判定するよりもサルコペニアの診断基準<sup>11</sup>に従って分類したほうが確実に予後不良症例を検出でき、予後予測の精度を高められる可能性があると考えられる (Figure 6)。特に低骨格筋量、筋力低下、身体能力低下のすべてが認められる重症サルコペニア患者の OS は、PS が良好であってもその中央値が 5.8 ヶ月と極めて不良であった。そのため筋力や全身持久力向上の目標達成が困難であり、機能維持・ADL 維持がリハビリテーションの主な目標となる可能性がある。

本研究で行った握力、歩行速度評価は臨床場面において一般的に用いられ短時間で測定が行える簡便な身体機

能評価である。われわれは、その評価を治療前の進行肺癌患者に行うことでより正確な予後予測につながる可能性があることを示した。

がん患者における骨格筋量や骨格筋機能の低下は悪液質の主な特徴であり、悪液質は予後不良につながる事が報告されている。<sup>21,22</sup> 現在、悪液質の診断にはサルコペニアの有無がその 1 つに用いられているが低骨格筋量の有無のみで判断され身体機能の評価が含まれていない。<sup>21</sup> 本研究ではサルコペニアの定義に準拠し骨格筋の状態について詳細な評価を行った。そのため本研究のサルコペニアの有無や重症度は悪液質の状態を詳細に反映しており、予後と関連がみられたと考える。

悪液質については、不可逆的な不応性悪液質に至る前に早期からの介入により骨格筋量の減少を予防することが重要視されている。<sup>21</sup> 最近注目されているアナモレリン塩酸塩は進行肺癌患者の骨格筋量、食欲不振、栄養状態を改善させる一方で、身体機能の改善はみられなかったと報告されている。<sup>23</sup> 今後、進行肺癌患者の予後改善効果を検証するためには骨格筋量、身体機能面に対し薬物、運動、栄養の複数の介入による前向きな研究が必要であると考えられる。



**Figure 6.** Relationship among the non-sarcopenia group, low skeletal muscle mass group, and sarcopenia group.

本研究の限界として、第一に本研究は単一施設で実施した後ろ向きコホート研究であり、OSを従属変数とした多変量解析を行うための十分なサンプルを確保できなかった。次に、治療内容の違いが予後に与える影響を完全には排除できなかった。最後に、本研究期間中に行われたリハビリテーションの骨格筋量、身体機能に対する効果、さらにOSに及ぼす影響については評価できなかったことが挙げられる。

## 結語

進行非小細胞肺癌ではPSが良好であってもサルコペニアの併存率、重症例の割合が高い。さらに、骨格筋量に加え身体機能低下がみられるサルコペニア(AWGSの定義に準拠)併存の有無や重症度は予後と関連するため、機能的側面を含めサルコペニアを正確に評価する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD007309.
2. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer—a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. *Br J Cancer.* 2000;83:447-453.
3. Naito T, Okayama T, Aoyama T, Ohashi T, Matsuda Y, Kimura M, et al. Skeletal muscle depletion during chemotherapy has a large impact on physical function in elderly Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2017;17:571.
4. Temel JS, Greer JA, Goldberg S, Vogel PD, Sullivan M, Pirl WF, et al. A structured exercise program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:595-601.
5. Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC, et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Support Care Cancer.* 2014;22:95-101.
6. Quist M, Adamsen L, Rørth M, Laursen JH, Christensen KB, Langer SW. The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy. *Integr Cancer Ther.* 2015;14:341-349.
7. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol.* 2015;54:340-348.
8. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9:629-635.
9. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;57:58-67.

10. Yang M, Shen Y, Tan L, Li W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;156:101-111.
11. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:300-307.e2.
12. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, Hirata H, Nishida S, Miyake K, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci Rep*. 2019;9:2447.
13. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, et al. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition*. 2016;32:1200-1205.
14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
15. Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, et al. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 (suppl 1):46-51.
16. Jones SE, Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015;70:213-218.
17. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Båråny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1720-1728.
18. Dietz JH. *Rehabilitation Oncology*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1981.
19. Sjøblom B, Grønberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermsstad MJ, Aass N, et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr*. 2016;35:1386-1393.
20. Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, Verna L, Giordano AV, Masciocchi C, et al. Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. *Thorac Cancer*. 2018;9:1623-1630.
21. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12:489-495.
22. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:1-5.
23. Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, Naito T, Kondo M, Yamada K, et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer*. 2018;124:606-616.