



Title	咬筋、頸部筋群、大腰筋の定量による口腔がん患者の 予後予測法についての研究
Author(s)	阪本, 勝也
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/87945
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

学位論文

咬筋、頸部筋群、大腰筋の定量 による口腔がん患者の 予後予測法についての研究

大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻

顎口腔病因病態制御学講座

口腔外科学第一教室

阪本勝也

緒言

口腔がんは、治療の進歩により生存率が改善しているにもかかわらず、すべての頭頸部がんの中で最も高い死亡率を示している[1]。最近の世界的な推定では、2020年に377,713人の新規患者と177,757人の死亡が報告されており、罹患率は世界全体で全悪性腫瘍中18番目に位置するがんである[2]。また、骨格筋はタンパク質の貯蔵、グルコース代謝、ホルモン調節、免疫機能、その他の代謝的な役割に不可欠である[3, 4]が、口腔がんを含む頭頸部がん患者では、腫瘍の発生部位、がん治療後の口腔内解剖学的形態の変化、悪液質に起因して経口摂取量の減少がよく見られ、骨格筋の減少を誘発することがある[5-8]。

近年、がん患者において、CT画像上で特定の筋肉を用いた筋量評価法が術後合併症や生命予後と関連することが報告されている。消化器がん患者においてCT画像上の第3腰椎（L3）レベルの大腰筋断面積[9]や体積（muscles psoas major volume: PV）[10]を用いた方法や、上咽頭がん・喉頭がん患者においてCT画像上の第3頸椎（C3）レベルの胸鎖乳突筋断面積（sternocleidomastoid muscle area: SCMA）や傍脊柱筋断面積（paravertebral muscle area: PVMA）を用いた方法[11]が報告されているが、口腔がん患者においてこれらの方法を用いた報告はみられない。

近年、サルコペニアは高齢者だけではなく、がん患者においても予後不良因

子である可能性が報告されている[12]。サルコペニアとは、1989年に Rosenberg によって提唱された概念[13]であり、European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) により、筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOLの低下、死のリスクを伴うものと定義されている[14, 15]。Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)[16]の診断基準では、四肢骨格筋量の評価として Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) 法による骨格筋指数 (skeletal muscle index: SMI) が用いられている。しかし、BIA法は装置およびその出力ソフトウェアによって四肢骨格筋量の値に差が大きいことが知られており[17]、今後の検討課題となっている。また、近年では特定の筋肉群や部位の断面積が筋肉量の評価法として報告されているが、どの方法が優れているかについては議論の余地がある[15]。EWGSOPはサルコペニアの病期分類として、筋力や身体機能に影響がなく筋肉量の低下のみを特徴とするものをプレサルコペニアと定義している[14]。消化器がん患者において、プレサルコペニアを有する患者が化学療法に伴う有害事象発現頻度が高く[18]、薬物療法の継続性が低下し[19]、手術後の生命予後が不良である[20]と報告されている。頭頸部がん患者と上部消化器がん患者では重度の栄養障害があり、他の悪性腫瘍患者よりもサルコペニアのリスクが有意に高いことが報告されている[21]。口腔がん患者では、腫瘍進行に

よる経口摂取困難から低栄養や体重減少を認め、がんと診断された時点で、すでにサルコペニアを有するリスクが高い可能性があるが、口腔がん患者におけるサルコペニアに関する報告例は少なく、未だ明らかにされていない。

咀嚼能力は筋肉量維持において不可欠であり、咀嚼能力の低下は、食事量の制限[22]や食物選択の制限[23]に関連し、栄養不良を引き起こす。咬筋は咀嚼筋の一つで、咀嚼運動において重要な役割を果たしており、咬筋断面積は咬合力と直接相関し[24]、最大咬合力は死亡率と関連すること[25]が報告されているが、がん患者において、咬筋断面積と死亡率の関連性に関する報告はない。

近年、GPUなどのハードウェアの進歩とインターネットの高速化、クラウドストレージの普及に伴い、人工知能（artificial intelligence: AI）の社会実装が急速に進められている。2015年にRonnebergerら[26]によって、医用画像における領域抽出を目的としたU-Netが提案され、深層学習（Deep Learning: DL）と呼ばれる機械学習の手法を用いた画像認識技術が大きく発展している。近年U-Netを用いて、CT画像においてびまん性肺疾患の異常陰影を自動抽出する方法[27]や、超音波画像において甲状腺結節を自動抽出する方法[28]などが報告されており、医療分野においてDLの技術を応用した研究開発が急速に進められている。

本研究では、口腔がん患者におけるCT画像上のPV、C3レベルのSCMA、PVMA

の減少と生命予後について検討を行ったと同時に、口腔がん患者における新たな予後予測因子として咬筋に着目し、CT 画像上の上顎洞底レベルの咬筋断面積（masseter muscle area: MMA）の減少と生命予後について検討した。また、迅速、簡便かつ客観的に MMA を用いた口腔がん患者の予後予測を可能にすることを目的として、DL による画像認識技術を用いて MMA を自動抽出する AI を構築し、その臨床的有用性を検討した。

研究対象・方法

患者

1. 大腰筋体積の検討に関する患者データ

2010年1月から2020年5月までに大阪大学歯学部附属病院 口腔外科1〈制御系〉(当科)で一次治療を行った口腔がん患者を対象とし、PET/CT撮影を行った103例(男性59例、女性44例)をPV測定患者群(P患者群)、PET/CT撮影とBIA法の両方を実施した60例(男性33例、女性27例)をPV・SMI測定患者群(PS患者群)とした(表1)。なお、当科では、BIA法実施のためにInBody570™(InBody Japan Inc., Tokyo, Japan)を2017年1月より導入しており、PS患者群では2017年1月から2020年5月までの口腔がん患者を対象とした。除外基準は、成長発育の観点より20歳未満とした。PS患者群はPVとSMIの関連性の評価、PVのカットオフ値設定のために使用し、P患者群はPVの有用性の検討のために使用した。

2. 胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積、栄養関連因子のカットオフ値設定のための患者データ(カットオフ値算出用データ)

2017年1月から2020年4月までに全身麻酔下での手術目的に当科へ入院した患者348例(男性177例、女性171例)を対象とし、治療前に頭頸部CT撮

影および BIA 法を実施した（表 2）。除外基準は、20 歳未満、栄養関連因子に影響を及ぼす可能性のある感染症患者、頭頸部の形成不全を伴う症候群の既往のある患者とした。これらの患者データは、SCMA、PVMA、MMA と SMI の関連性の評価、および、SCMA、PVMA、MMA、栄養関連因子のカットオフ値設定のために使用した。

3. 胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積の検討に関する患者データ (検証用データ)

2009 年 1 月から 2020 年 6 月までに当科で一次治療を行った口腔がん患者 253 例（男性 142 例、女性 111 例）を対象とし、治療前に頭頸部 CT 撮影を行った（表 3）。除外基準は 20 歳未満とした。これらの患者データは、SCMA、PVMA、MMA、AIMMA の有用性検討のため使用した。

本研究は、大阪大学大学院歯学研究科・歯学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施された（承認番号 H29-E19）。

骨格筋指数の測定方法

BIA 法は、体内に微弱な交流電気を流すことで発生する電気抵抗（インピーダンス）を測定し、組織毎のインピーダンスの相違を利用し体組成を測定する

無侵襲の筋量測定法である（図 1A）。本研究では、InBody570™を使用した（図 1B）。インピーダンスは、断面積に反比例し、長さに直接比例するため、BIA 法ではインピーダンスと人体の関係に円柱モデルが適応されている（図 1C）。AWGS の診断基準において、サルコペニアの筋量評価のために SMI が使用されている。本研究では、入院時に InBody570™を用いた BIA 法の実施により SMI を測定した。

大腰筋体積、胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積の測定方法

PV、SCMA、PVMA、MMA は、入院の 6 ヶ月前までに撮影した PET/CT 画像、頭頸部 CT 画像を用いて測定した。PV は、Synapse VINCENT®，v5.3（FUJIFILM Corp.，Tokyo，Japan）を用いて、PET/CT 画像の肝臓上端から恥骨結合部までを選択し、大腰筋の抽出、3D 表示化を行い、体積値を算出した（図 2A）。

SCMA、PVMA、MMA は、Synapse VINCENT®，v5.3 を用いて、頭頸部 CT 画像の C3 レベルの胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積（図 2B，C）、および上顎洞底レベルの咬筋断面積（図 2D）を手動抽出し、面積値を算出した。

AWGS の診断基準について

最初にサルコペニアの診断基準を提唱したのは EWGSOP[14, 15]であり、その

後、AWGS[16]によってアジア人のための診断基準が提唱された。AWGSの診断基準において、サルコペニアは低筋力、低身体機能、低骨格筋量によって診断されると定義されている(図3)。また、サルコペニアは加齢に関連する一次性と、活動・疾患・栄養に関連する二次性に分けられており、AWGSの診断基準は一次性では65歳以上を対象とし、二次性では年齢基準を設けないとしている[29]。BIA法におけるSMIのカットオフ値が、男性： $< 7.0 \text{ kg/m}^2$ 、女性： $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ と定義されており、本研究ではPV、SCMA、PVMA、MMA、栄養関連因子それぞれのカットオフ値設定のために使用した。

栄養関連因子について

本研究では、栄養関連因子として、年齢(Age)、C-reactive protein (CRP) (mg/dL)、Albumin (Alb) (g/dL)、Albumin/Globulin ratio (A/G)、Total cholesterol (T-cho) (mg/dL)、Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)、CRP/Alb ratio (CAR)、Neutrophile/Lymphocyte ratio (NLR)、Platelet/Lymphocyte ratio (PLR)、Prognostic Nutritional Index (PNI)、modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)、Controlling Nutritional Status (CONUT)を測定した。Ageは入院時の年齢、血液検査データは入院当日のデータを使用した。CAR、NLR、PLR、PNIはそれぞれ、 $\text{CAR} = \text{CRP (mg/dL)} / \text{Alb (g/dL)}$ 、 $\text{NLR} = \text{好$

中球数/リンパ球数、PLR = 血小板数/リンパ球数、PNI = $10 \times \text{Alb (g/dL)} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$ と定められており、mGPS、CONUTにおいては、表 4、5 のようにスコア化されている[30]。CAR、NLR、PLR、PNI、mGPS、CONUTはそれぞれ、消化器がん患者の予後予測因子として報告されている[31-37]。

咬筋断面積自動抽出 AI の開発方法

MMA 自動抽出 AI 開発のため、U-Net を使用した。U-Net とは、Deep Learning 手法の一つである FCN (fully convolution network) (全層畳み込みネットワーク) を改良したものであり、画像セグメンテーションを推定するためのネットワーク[26]である。convolution 層が 19 層と max pooling 層が 4 層より構成され、Encoder 部分においては画像からの特徴抽出を行い、Decoder 部分ではその特徴を保持し画像の復元を行う[38]。手動抽出を行った MMA データと元 CT 画像データそれぞれ 400 枚を、U-Net を用いて学習させ、AI を開発した (図 4)。AI によって自動抽出された MMA の面積値 (AIMMA) は、画像処理ソフトウェア (ImageJ 1.53, National Institutes of Health, USA, <https://imagej.nih.gov/ij>) を使用して算出した。

統計

AWGS の診断基準における SMI のカットオフ値を用いて、PV、SCMA、PVMA、MMA、栄養関連因子の最適値を推定するためのカットオフ値を、ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を使用して設定した。これらのカットオフ値を用いて、患者を低筋量群 (低 PV、低 SCMA、低 PVMA、低 MMA、低 AIMMA)、低栄養関連因子群と正常筋量群 (正常 PV、正常 SCMA、正常 PVMA、正常 MMA、正常 AIMMA)、正常栄養関連因子群に分類した。

すべての統計分析は、EZR Ver. 1.40 を使用して行い、統計的有意水準は $p < 0.05$ に設定した。正規分布を持つ連続変数の記述統計量は、平均値 (mean) と標準偏差 (SD) で表示した。正規性は、Kolmogorov-Smirnov 検定を用いて調査した。カテゴリー変数は、度数 (n) および ratio (%) で表示した。

PV、SCMA、PVMA、MMA と SMI の相関関係、および手動抽出した MMA と AI によって自動抽出した AIMMA の相関関係の分析には、Pearson の相関係数を使用した。低筋量群、正常筋量群における全生存率 (OS) の分析には、log-rank 検定を使用し、Kaplan-Meier 曲線を用いて可視化した。

性別、Stage (UICC 第 8 版[39])、低筋量群、低栄養関連因子群における OS の単変量および多変量解析には、Fisher の正確検定および COX 比例ハザード回帰モデルを使用した。多変量解析に使用した共変量は、単変量解析において有

意差があった因子を選択した。

<検証 1> 口腔がん患者における大腰筋体積を用いた予後予測法の検討

PS 患者群 60 例（表 1）において、PV と SMI の相関関係を Pearson の相関係数を用いて評価した。次に、AWGS の診断基準における SMI のカットオフ値を用いて、男性と女性の PV の最適値を推定するためのカットオフ値を、ROC 曲線を使用して設定した。PV のカットオフ値設定には PS 患者群 60 例（表 1）を使用した。このカットオフ値以下を低 PV 群、それ以外を正常 PV 群と設定し、P 患者群 103 例（表 1）において、log-rank 検定を使用して低 PV 群に対する OS を評価した。

<検証 2> 口腔がん患者における胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積を用いた予後予測法の検討

カットオフ値算出用データ 348 例（表 2）において、SCMA、PVMA、MMA と SMI の相関関係を Pearson の相関係数を用いて評価した。次に、AWGS の診断基準における SMI のカットオフ値を用いて、男性と女性それぞれの SCMA、PVMA、MMA の最適値を推定するためのカットオフ値を、ROC 曲線を使用して設定した。SCMA、PVMA、MMA のカットオフ値設定にはカットオフ値算出用データ 348

例（表 2）を使用した。これらのカットオフ値以下を低筋量群（低 SCMA、低 PVMA、低 MMA）、それ以外を正常筋量群（正常 SCMA、正常 PVMA、正常 MMA）と設定し、検証用データ 253 例（表 3）において、log-rank 検定を使用して低筋量群それぞれに対する OS を評価した。

また、AWGS の診断基準における SMI のカットオフ値を用いて、栄養関連因子の最適値を推定するためのカットオフ値を、ROC 曲線を使用して設定した。栄養関連因子のカットオフ値設定にはカットオフ値算出用データ 348 例（表 2）を使用した。Fisher の正確検定を使用して性別、Stage、栄養関連因子、低筋量群（低 SCMA、低 PVMA、低 MMA）に対して OS の単変量解析を行い、有意差があった因子に対して各筋量群別に COX 比例ハザード回帰モデルを使用して多変量解析を行った。

＜検証 3＞ 口腔がん患者における咬筋断面積自動抽出 AI の有用性の検討

検証用データ 253 例（表 3）において、手動抽出した MMA と AI により自動抽出した AIMMA の相関関係を、Pearson の相関係数を用いて評価した。次に ＜検証 2＞ で設定した MMA のカットオフ値に基づいて、患者を 2 つのグループ（低 AIMMA 群、正常 AIMMA 群）に割り当て、log-rank 検定を使用して低 AIMMA 群に対する OS を評価した。さらに ＜検証 2＞ と同様に、Fisher の正確検定

を使用して性別、Stage、栄養関連因子、低 AIMMA 群に対して OS の単変量解析を行い、有意差があった因子に対して COX 比例ハザード回帰モデルを使用して多変量解析を行った。

結果

<検証 1> 口腔がん患者における大腰筋体積を用いた予後予測法の検討

PV と SMI は男女ともに高い正の相関関係を認めた（男性：相関係数（ r ） = 0.66/ p < 0.001、女性： r = 0.71/ p < 0.001）（図 5）。

PV のカットオフ値は、男性：311.560 cm^3/AUC = 0.819、女性：161.550 cm^3/AUC = 0.687 であった（図 6）。低 PV 群の OS は、正常 PV 群と比較して有意差はなかったが、男女ともに低い傾向にあった（男性： p = 0.295、女性： p = 0.198）（図 7）。

<検証 2> 口腔がん患者における胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積を用いた予後予測法の検討

SCMA、PVMA、MMA と SMI は、それぞれ男女ともに高い正の相関関係を認めた（SCMA 男性： r = 0.64/ p < 0.001 女性： r = 0.62/ p < 0.001、PVMA 男性： r = 0.66/ p < 0.001 女性： r = 0.63/ p < 0.001、MMA 男性： r = 0.40/ p < 0.001 女性： r = 0.42/ p < 0.001）（図 8）。

SCMA、PVMA、MMA のカットオフ値はそれぞれ、SCMA（男性：631.090 mm^2/AUC = 0.854、女性：482.320 mm^2/AUC = 0.761）、PVMA（男性：3306.860 mm^2/AUC = 0.805、女性：2371.550 mm^2/AUC = 0.728）、MMA（男性：926.970 mm^2/AUC =

0.696、女性：631.810 mm²/AUC = 0.690) であった (図 9)。低 SCMA 群の OS は、正常 SCMA 群と比較して、有意差はなかったが、男女ともに低い傾向にあった (男性： $p = 0.071$ 女性： $p = 0.185$) (図 10)。低 PVMA 群、低 MMA 群の OS は、正常 PVMA 群、正常 MMA 群と比較して、それぞれ男女ともに有意に低かった (PVMA 男性： $p = 0.008$ 女性： $p = 0.001$ 、MMA 男性： $p = 0.002$ 女性： $p < 0.001$) (図 10)。

単変量解析では、Stage、CRP、A/G、mGPS、CONUT、NLR、PNI、BMI、低筋量群 (低 SCMA、低 PVMA、低 MMA) において有意に OS と関連していた。多変量解析では、低 SCMA 群は有意差がなかったが、低 PVMA 群、低 MMA 群はそれぞれ独立した予後不良因子であった (PVMA HR：3.317/ $p = 0.014$ 、MMA HR：2.851/ $p = 0.012$) (表 6~8)。

<検証 3> 口腔がん患者における咬筋断面積自動抽出 AI の有用性の検討

手動抽出した MMA 群と AI により自動抽出した AIMMA 群の比較を示す (図 11)。MMA と AIMMA は男女ともに高い正の相関関係を認めた (男性： $r = 0.86/p < 0.001$ 、女性： $r = 0.90/p < 0.001$) (図 12)。低 AIMMA 群の OS は、正常 AIMMA 群と比較して男女ともに有意に低かった (男性： $p < 0.001$ 、女性： $p = 0.011$) (図 13)。

単変量解析では、Stage、CRP、A/G、mGPS、CONUT、NLR、PNI、BMI、低 AIMMA 群において有意に OS と関連していた。多変量解析では、低 AIMMA 群は独立した予後不良因子であった (HR: 2.640/ $p = 0.021$) (表 9)。

考察

近年、様々ながん患者において、栄養障害やサルコペニアが術後合併症や生命予後に関連することが報告されており、栄養評価や体組成評価に関する報告が増加している。本研究では、口腔がん患者において PV の減少は生命予後と関連する傾向はあったものの、有意差はなく、予後不良因子と結論づけることはできなかった。Peng ら[40]は、膵がん切除 557 例において CT 画像上の L3 レベルの大腰筋断面積の減少を認めた患者は、術後 3 年生存率が有意に低下していたと報告しており、Amini ら[10]は、膵がん切除 763 例において CT 画像上の大腰筋体積の減少を認めた患者は、術後 5 年生存率が有意に低下していたと報告している。大腰筋が選択される理由として、筋委縮や筋力低下は全身均等に現れず、下肢優位と言われていること[41]や、消化器がん患者において日常的に撮影を行っている腹部 CT で評価可能であること、また歩行時主動筋の一つであることが考えられる。本研究において PV の減少が予後予測因子であると結論づけることができなかったことの一因として、対象が口腔がん患者であり、日常的に腹部 CT 撮影は行っておらず、患者数が少なかったことが考えられる。

本研究では、口腔がん患者において C3 レベルの SCMA の減少は、生命予後と関連する傾向はあったものの、有意差はなく、予後不良因子と結論づけること

はできなかったが、C3 レベルの PVMA の減少においては、独立した予後不良因子であった。Ganju ら[42]は咽頭がん、喉頭がん等の頭頸部がん患者 246 例において頭頸部 CT 画像における C3 レベルの SCMA、PVMA の減少を認めた患者は、放射線治療の中断頻度や化学療法に伴う有害事象発現頻度が高く、生命予後が不良であったと報告している。胸鎖乳突筋や傍脊柱筋が選択される理由として、胸鎖乳突筋は、頭部の維持安定や咬合機能に関与している頭頸部筋群の中でも最大級の筋肉であること[43]や、傍脊柱筋は、立位を保持する上で姿勢維持のために作用していること[44]が考えられる。また、PV を用いた筋量評価法では腹部 CT を撮影する必要があったが、SCMA、PVMA を用いた筋量評価法は口腔がん患者に対して日常的に撮影を行っている頭頸部 CT を用いて評価可能であり、患者のさらなる放射線被曝、費用負担をなくすことが出来る点で有用である。本研究において、SCMA の減少が予後予測因子と結論づけることができなかったことの一因として、SCMA の評価が、腫瘍の浸潤やリンパ節転移によって障害された可能性が考えられる。頭頸部がんでは、診断時に約 57%の患者にリンパ節転移が認められ[45]、胸鎖乳突筋の周囲には密接にリンパ節が位置している[46]。Swartz ら[47]は、頭頸部がん患者の約 11%において、SCMA の測定に障害が生じたことを報告しており、本研究では、5.5% (253 人中 14 人)の口腔がん患者において、同様に SCMA 測定に障害が生じていたことから、

SCMAのみを用いて生命予後を予測することは困難である可能性が考えられる。

一方、口腔がん患者において MMA の減少は独立した予後不良因子であった。この結果は、口腔がん患者において頭頸部 CT 画像上で MMA を測定し、生命予後と有意な関連性を初めて明らかにしたものである。咬筋は、加齢に伴い断面積、密度が低下し、またこれらの変化は、体全体の筋肉組織の一般的な加齢による変化と一致している[48, 49]と報告されている。また、咬筋では、加齢によりオートファジー・リソソーム経路が活性化されることで筋委縮が起こること[50]が報告されている。本研究では、頭頸部 CT 画像におけるがん患者の生命予後を予測しうる新たな指標として咬筋断面積に着目したが、スライス位置によっては口腔内金属補綴物が原因でメタルアーチファクトが発生し、MMA の測定に支障をきたすため、メタルアーチファクトの影響を最小限にするために、上顎洞底レベルの MMA を測定した結果、有意に生命予後との関連性を示した。

AWGS の診断基準において、サルコペニアの診断は低骨格筋量、低筋力、身体機能低下によって定義され、骨格筋量の評価のために BIA 法により算出される SMI のカットオフ値が定められている。本研究より、SCMA、PVMA、MMA はそれぞれ男女ともに SMI と高い正の相関関係を認めており、口腔がん患者において日常的に撮影を行っている頭頸部 CT を用いても、サルコペニアの評価項目の

一つである筋量評価が可能であると考えられる。

本研究では、MMA を自動抽出する AI を開発し、口腔がん患者において MMA 自動抽出 AI を用いて抽出した AIMMA の減少は独立した予後不良因子であった。

これまでは、MMA 評価のために頭頸部 CT 画像から手動抽出する必要があり煩雑であったが、AI を用いることで、より迅速、簡便かつ客観的に予後予測の評価が可能であると考えられる。現状、AIMMA の面積値は ImageJ を用いた手動操作により算出しているが、今後はより簡便に面積値が自動出力されるような AI の開発を試みると同時に、さらなる AI 精度の向上のため、データ数の増加や他のニューラルネットワークアーキテクチャを用いた学習を試みる必要があると考えられる。

口腔がん患者において大腰筋、胸鎖乳突筋、傍脊柱筋、咬筋といった骨格筋の筋量減少に関する詳細なメカニズムは不明である。これまでの研究で、口腔がんを含む悪性腫瘍の進行に伴い TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインが放出されることが報告されており [51, 52]、TNF- α や IL-6 は、insulin receptor substrate-1 (IRS-1) の機能を低下させることで、インスリン感受性を低下させ筋タンパク質合成を低下させること [53] や、TNF- α は骨格筋に結合することで、Fas-associated death domain (FADD) を介してタンパク質分解酵素であるカスパーゼを活性化し、アポトーシスを誘導して筋タンパク質の

分解を増加させること [54, 55] が報告されている。

本研究では、低 PVMA 群、低 MMA 群、低 AIMMA 群それぞれにおいて、栄養関連因子と多変量解析を行った。CAR[31]、NLR[32]、PLR[33]、PNI[34]、mGPS[35]は、すべて消化器がん患者の予後予測因子として報告されているが、口腔がん患者において独立した予後不良因子ではなかった。低 PVMA 群は Stage、CONUT と共に、また低 MMA 群、低 AIMMA 群はどちらも Stage、BMI と共に独立した予後不良因子であった。CONUT は、蛋白代謝、免疫能、脂質代謝の観点から Alb、総リンパ球数、T-cho をスコア化し、栄養状態を評価する方法 [30] であり、本研究で用いた他の栄養関連因子と違い、唯一、脂質代謝による評価を含んでいる。近年、消化器がん患者において血清 T-cho の低下が生命予後不良と関連すること [56, 57] や、CONUT 高スコアが生命予後不良と関連することが報告されている [36, 37] が、本研究より口腔がん患者においても CONUT は生命予後を予測しうる可能性が示唆された。血清 T-cho の低下は、がん細胞の増殖に伴いコレステロールの消費量が増加することに起因しており、腫瘍の高い活性および悪性度を示す可能性が報告されている [56]。さらに、口腔がん患者では腫瘍進行による経口摂取困難から低栄養を認め、血清 T-cho が低下している可能性が考えられる。また、口腔がん患者の遊離皮弁再建において低骨格筋量と低 BMI が術後感染に関連することが報告されている [58] が、本研究よ

り低 BMI は口腔がん患者において生命予後を予測する上でも有用である可能性が示唆された。

本研究の限界として、第一に単施設で遡及的な研究デザインであることが挙げられる。入院 6 ヶ月前までに各筋群が測定可能な CT を撮影していることや、入院時に BIA 法を実施している患者群を分析対象としているため、患者数が比較的少なく、男女の割合が不均等であり、選択バイアスを完全に排除することは出来なかった。今回の結果を確認するためには、今後の前向き研究において、すべての一次治療前の口腔がん患者に対して頭頸部 CT 撮影、および BIA 法を実施することで選択バイアスの発生を防止し、検証していく必要があると思われる。第二に、CT 画像に基づく各筋肉量のカットオフ値は確立されておらず、決定的な方法や具体的な閾値は決まっていないことが挙げられる[59]。

EWGSOP では、測定に単純で特定のカットオフ値を推奨しているが[15]、骨格筋量は民族によって異なるとの報告もある[60]。本研究では、患者対象を日本人としており、日本人を含むアジアの疫学データを基にした AWGS の診断基準において定義されている SMI のカットオフ値を用いて PV、SCMA、PVMA、MMA のカットオフ値を算出した。しかしながら、示されたカットオフ値の妥当性は、今後、口腔がん患者の診療を行う上で、術前に撮影した頭頸部 CT 画像から患者の各筋量を測定し、カットオフ値に基づいた低筋量群と全生存率の低下との関

連性を検討することで検証していく必要があると思われる。第三に、治療法の不均一性が、全生存率に影響を及ぼしている可能性が考えられる。本研究では、口腔がん患者における PV、SCMA、PVMA、MMA を用いた筋量評価法および AI を用いた MMA 評価法と生命予後の関連性に焦点を当てたが、今後はがんの局所再発や遠隔転移等との関連性の検討、またがん患者に限らず、手術部位感染 (surgical site infection: SSI) や入院日数といった口腔外科領域での様々な因子との関連性を検討、分析したいと考えている。

結語

本研究により、口腔がん患者において CT 画像上の第 3 頸椎 (C3) レベルの胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積は Bioelectrical Impedance Analysis 法における骨格筋指数と高い正の相関関係を認めた。また、口腔がん患者において、CT 画像上の大腰筋体積、C3 レベルの胸鎖乳突筋断面積を用いた筋量評価法は、生命予後と関連する傾向はあったが、予後予測因子と結論づけることはできなかった。しかし、CT 画像上の C3 レベルの傍脊柱筋断面積、上顎洞底レベルの咬筋断面積を用いた筋量評価法、また咬筋断面積自動抽出 AI を用いた予後予測法は生命予後との関連性を示した。

本研究から、口腔がん患者において頭頸部 CT 画像を用いても、サルコペニアの評価項目の一つである筋量評価が可能であり、さらに口腔がん患者において、傍脊柱筋断面積、咬筋断面積を用いた筋量評価法、および咬筋断面積自動抽出 AI を用いた予後予測法は臨床応用にあたり有用であることが示唆された。

謝辞

本論文を作成するにあたり、本研究を行う機会を与えていただき、終始的確なご助言を賜りました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第一教室）・田中晋教授に深謝いたします。また、本研究を行うにあたり、Deep Learning に関する基本的知識と、PC 環境の構築にお力添えを頂きました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第一教室）・川村晃平先生に深謝いたします。また、本研究において統計学的観点から、様々なご助言を賜りました大阪大学感染症総合教育研究拠点特任准教授・井出和希先生に心より御礼申し上げます。また、本研究に携わる契機となり、ご多忙の中、常時ご助言を頂きました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科学第一教室）・平岡慎一郎先生に深謝いたします。

引用文献

1. Siegel RL, Miller KD, et al : Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71: 7-33, 2021.
2. Sung H, Ferlay J, et al : Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71: 209-249, 2021.
3. Lightfoot A, McArdle A, et al : Muscle in defense. *Crit Care Med* 37: 384-390, 2009.
4. Velloso CP : Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br J Pharmacol* 154: 557-568, 2008.
5. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, et al : Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer--prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study. *Support Care Cancer* 19: 1675-1683, 2011.
6. Baracos VE : Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr* 26: 435-461, 2006.
7. Baracos VE : Skeletal muscle anabolism in patients with advanced cancer. *Lancet Oncol* 16: 13-4, 2015.
8. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, et al : High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. *Nutrition* 35: 114-118, 2017.
9. Pecorelli N, Carrara G, et al : Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg* 103: 434-442, 2016.
10. Amini N, Spolverato G, et al : Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg* 19: 1593-1602, 2015.
11. Wendrich AW, Swartz JE, et al : Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 71: 26-33, 2017.
12. Bozzetti F : Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 28: 2107-2118, 2017.

13. Rosenberg IH : Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-1233, 1989.
14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, et al : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423, 2010.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, et al : Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48: 16-31, 2019.
16. Chen LK, Woo J, et al : Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 21: 300-307, 2020.
17. Yamada M, Yamada Y, et al : Comparability of two representative devices for bioelectrical impedance data acquisition. *Geriatr Gerontol Int* 16: 1087-1088, 2016.
18. Tan BH, Brammer K, et al : Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 41: 333-338, 2015.
19. Aoyama T, Kawabe T, et al : Loss of Lean Body Mass as an Independent Risk Factor for Continuation of S-1 Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 22: 2560-2566, 2015.
20. Malietzis G, Currie AC, et al : Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 103: 572-580, 2016.
21. Pressoir M, Desné S, et al : Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 102: 966-971, 2010.
22. Lee MS, Huang YC, et al : Chewing ability in conjunction with food intake and energy status in later life affects survival in Taiwanese with the metabolic syndrome. *J Am Geriatr Soc* 58: 1072-1080, 2010.
23. Kimura Y, Ogawa H, et al : Evaluation of chewing ability and its relationship with activities of daily living, depression, cognitive status and food intake in the community-dwelling elderly. *Geriatr Gerontol Int* 13: 718-725, 2013.
24. van Spronsen PH, Weijs WA, et al : Comparison of jaw-muscle bite-force cross-sections obtained by means of magnetic resonance imaging and high-resolution CT scanning. *J Dent Res* 68: 1765-1770, 1989.

25. Iwasaki M, Yoshihara A, et al : Maximum bite force at age 70 years predicts all-cause mortality during the following 13 years in Japanese men. *J Oral Rehabil* 43: 565-574, 2016.
26. Ronneberger O, Fischer P, et al : U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *Springer Int*: 234-241, 2015.
27. 村上佳菜子, 橋本典明, 他 : CNN, FCN, U-Net を用いたびまん性肺疾患の領域抽出の比較. *人工知能誌* 2018: 305, 2018.
28. Chu C, Zheng J, et al : Ultrasonic thyroid nodule detection method based on U-Net network. *Comput Methods Programs Biomed* 199: 105906, 2021.
29. 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. *ライフサイエンス出版*, 2017.
30. 奥川喜永, 白井由美子, 他 : がん治療と栄養評価. *日静脈経腸栄会誌* 32: 829-840, 2017.
31. Ishizuka M, Nagata H, et al : Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 23: 900-907, 2016.
32. Chiang SF, Hung HY, et al : Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *Int J Colorectal Dis* 27: 1347-1357, 2012.
33. Messenger M, Neofytou K, et al : Prognostic impact of preoperative platelets to lymphocytes ratio (PLR) on survival for oesophageal and junctional carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: A retrospective monocentric study on 153 patients. *Eur J Surg Oncol* 41: 1316-1323, 2015.
34. Kanda M, Mizuno A, et al : Nutritional predictors for postoperative short-term and long-term outcomes of patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 95: 3781, 2016.
35. Toiyama Y, Miki C, et al : Evaluation of an inflammation-based prognostic score for the identification of patients requiring postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer. *Exp Ther Med* 2: 95-101, 2011.
36. Iseki Y, Shibutani M, et al : Impact of the Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score on the Survival after Curative Surgery for Colorectal Cancer. *PLoS One* 10: 132488, 2015.

37. Toyokawa T, Kubo N, et al : The pretreatment Controlling Nutritional Status (CONUT) score is an independent prognostic factor in patients with resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma: results from a retrospective study. *BMC Cancer* 16: 722, 2016.
38. Shelhamer E, Long J, et al : Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 39: 1, 2016.
39. Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al : UICC 編 : TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. *Splinger-Verlag*, 2016.
40. Peng P, Hyder O, et al : Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 16: 1478-1486, 2012.
41. LeBlanc AD, Schneider VS, et al : Regional changes in muscle mass following 17 weeks of bed rest. *J Appl Physiol (1985)* 73: 2172-2178, 1992.
42. Ganju RG, Morse R, et al : The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiother Oncol* 137: 117-124, 2019.
43. 佐藤康弘 : 姿勢変化が咬合機能時の胸鎖乳突筋の活動に及ぼす影響について. *口腔病会誌* 62: 29-47, 1995.
44. Banno T, Arima H, et al : The Effect of Paravertebral Muscle on the Maintenance of Upright Posture in Patients With Adult Spinal Deformity. *Spine Deform* 7: 125-131, 2019.
45. Lindberg R : Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-1449, 1972.
46. Robbins KT, Shaha AR, et al : Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 536-538, 2008.
47. Swartz JE, Pothen AJ, et al : Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 62: 28-33, 2016.
48. Newton JP, Yemm R, et al : Changes in human jaw muscles with age and dental state. *Gerodontology* 10: 16-22, 1993.
49. Raadsheer MC, Van Eijden TM, et al : Human jaw muscle strength and size in relation to limb muscle strength and size. *Eur J Oral Sci* 112: 398-405, 2004.

50. Iida RH, Kanko S, et al : Autophagic-lysosomal pathway functions in the masseter and tongue muscles in the klotho mouse, a mouse model for aging. *Mol Cell Biochem* 348: 89-98, 2011.
51. Pajak B, Orzechowska S, et al : Crossroads of cytokine signaling--the chase to stop muscle cachexia. *J Physiol Pharmacol* 59: 251-264, 2008.
52. Carson JA and Baltgalvis KA : Interleukin 6 as a key regulator of muscle mass during cachexia. *Exerc Sport Sci Rev* 38: 168-176, 2010.
53. Febbraio MA, Hiscock N, et al : Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 53: 1643-1648, 2004.
54. Phillips T and Leeuwenburgh C : Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *Faseb j* 19: 668-670, 2005.
55. Dupont-Versteegden EE : Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. *Exp Gerontol* 40: 473-481, 2005.
56. Cengiz O, Kocer B, et al : Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma? *Med Sci Monit* 12: 240-247, 2006.
57. Sok M, Ravnik J, et al : Preoperative total serum cholesterol as a prognostic factor for survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr* 121: 314-317, 2009.
58. Nakamura H, Makiguchi T, et al : Impact of sarcopenia on postoperative surgical site infections in patients undergoing flap reconstruction for oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 576-581, 2020.
59. Kurumisawa S and Kawahito K : The psoas muscle index as a predictor of long-term survival after cardiac surgery for hemodialysis-dependent patients. *J Artif Organs* 22: 214-221, 2019.
60. Wulan SN, Westerterp KR, et al : Ethnic differences in body composition and the associated metabolic profile: a comparative study between Asians and Caucasians. *Maturitas* 65: 315-319, 2010.
61. 体成分分析装置 InBody (インボデー) 公式 HP : InBody570 製品特徴.
<https://www.inbody.co.jp/inbody-570/>.
62. Kyle UG, Bosaeus I, et al : Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23: 1226-1243, 2004.

表 1. PV の検討に関する患者データ

Characteristics	P患者群 (n = 103)		PS患者群 (n = 60)	
	n	ratio (%)	n	ratio (%)
Sex (male/female)	59/44	57.3/42.7	33/27	55/45
Age (years)				
mean \pm SD	65.1 \pm 15.9		65.9 \pm 15.0	
median (range)	67 (20 - 90)		68 (20 - 89)	
Tumor location				
Tongue/Gingival/Oral floor	32/37/13	31.1/35.9/12.6	22/19/9	36.7/31.7/15
Buccal/Palate/Intraosseous	7/5/4	6.8/4.9/3.9	4/2/3	6.6/3.3/5
Lip/Submandibular gland/Sublingual gland	2/2/1	1.9/1.9/1	0/1/0	0/1.7/0
Stage				
I/II/III/IV	24/37/8/34	23.3/35.9/7.8/33	20/18/5/17	33.3/30/8.3/28.4
Treatment				
Operation (Ope)	72	69.9	43	71.7
Chemotherapy (Chemo)	2	1.9	2	3.3
Radiation therapy (RT)	3	2.9	1	1.7
Ope + Chemo/RT	23	2.9	12	3.3
Chemo + RT	3	22.4	2	20
PV (cm ³) (mean \pm SD)				
male	328.5 \pm 98.9		322.3 \pm 98.1	
female	188.0 \pm 50.3		176.4 \pm 47.6	
SMI (kg/m ²) (mean \pm SD)				
male			7.18 \pm 0.88	
female			5.81 \pm 0.76	

PV: muscles psoas major volume (大腰筋体積)

SMI: skeletal muscle index (骨格筋指数)

顎骨中心性癌に関しては歯肉癌として扱い、TNM 分類 UICC 第 8 版に準じた。

表 2. SCMA、PVMA、MMA、栄養関連因子カットオフ値設定に関する患者データ

Characteristics	n = 348	
	n	ratio (%)
Sex (male/female)	177/171	50.9/49.1
Age (years)		
mean \pm SD		41.0 \pm 20.2
median (range)		33 (20 - 89)
Case		
Jaw deformity	181	52
Malignant tumor	79	22.7
Cyst	35	10.1
Cleft lip and palate	16	4.6
Benign tumor	15	4.3
Fracture	11	3.1
Leukoplakia	3	0.9
Sialolith	3	0.9
Others	5	1.4
CRP (mg/dL) (mean \pm SD)		0.24 \pm 0.47
Alb (g/dL) (mean \pm SD)		4.50 \pm 0.36
A/G (mean \pm SD)		1.63 \pm 0.28
T-cho (mg/dL) (mean \pm SD)		190.87 \pm 32.14
BMI (kg/m ²) (mean \pm SD)		21.79 \pm 3.60
CAR (mean \pm SD)		0.06 \pm 0.12
NLR (mean \pm SD)		2.29 \pm 1.28
PLR (mean \pm SD)		155.13 \pm 69.47
PNI (mean \pm SD)		53.92 \pm 4.87
mGPS (0/1/2)	331/14/3	95.1/4/0.9
CONUT (0/1/2/3/4/6)	95/145/77/24/6/1	27.3/41.7/22.1/6.9/1.7/0.3
SMI (kg/m ²) (mean \pm SD)		
male		7.62 \pm 0.85
female		5.88 \pm 0.72
SCMA (mm ²) (mean \pm SD)		
male		706.89 \pm 172.96
female		460.99 \pm 93.78
PVMA (mm ²) (mean \pm SD)		
male		3684.41 \pm 587.22
female		2465.06 \pm 350.89
MMA (mm ²) (mean \pm SD)		
male		965.79 \pm 200.95
female		690.45 \pm 151.65

SCMA: sternocleidomastoid muscle area (胸鎖乳突筋断面積)

PVMA: paravertebral muscle area (傍脊柱筋断面積)

MMA: masseter muscle area (咬筋断面積)

表 3. SCMA、PVMA、MMA の検討に関する患者データ

Characteristics	n = 253	
	n	ratio (%)
Sex (male/female)	142/111	56.1/43.9
Age (years)		
mean \pm SD		63.3 \pm 15.6
median (range)		66 (20 - 90)
Tumor location		
Tongue/Gingival/Oral floor/Buccal	102/77/28/17	40.3/30.4/11.1/6.7
Palate/Intraosseous/Maxillary sinus	12/7/4	4.7/2.8/1.6
Lip/Submandibular gland/Sublingual gland	3/2/1	1.2/0.8/0.4
Stage		
I/II/III/IV	86/69/17/81	34/27.3/6.7/32
Treatment		
Operation (Ope)	176	69.6
Chemotherapy (Chemo)	2	0.8
Radiation therapy (RT)	3	1.2
Ope + Chemo/RT	61	24.1
Chemo + RT	11	4.3
CRP (mg/dL) (mean \pm SD)		0.40 \pm 0.58
Alb (g/dL) (mean \pm SD)		4.30 \pm 0.43
A/G (mean \pm SD)		1.48 \pm 0.30
T-cho (mg/dL) (mean \pm SD)		198.32 \pm 37.51
BMI (kg/m ²) (mean \pm SD)		21.23 \pm 3.45
CAR (mean \pm SD)		0.10 \pm 0.16
NLR (mean \pm SD)		2.53 \pm 1.36
PLR (mean \pm SD)		154.30 \pm 66.93
PNI (mean \pm SD)		51.40 \pm 5.68
mGPS (0/1/2)	224/24/5	88.5/9.5/2
CONUT (0/1/2/3/4/6/7)	63/97/54/27/10/1/1	24.9/38.3/21.3/10.7/4/0.4/0.4
SCMA (mm ²) (mean \pm SD)		
male		624.78 \pm 150.12
female		444.61 \pm 96.77
PVMA (mm ²) (mean \pm SD)		
male		3442.49 \pm 593.37
female		2450.92 \pm 389.95
MMA (mm ²) (mean \pm SD)		
male		995.85 \pm 242.86
female		761.82 \pm 176.19

顎骨中心性癌に関しては歯肉癌として扱い、TNM分類 UICC 第8版に準じた。

表 4. mGPS のスコア表

modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)	Points
CRP \leq 0.5 mg/dL and Alb \geq 3.5 g/dL	0
CRP $>$ 0.5 mg/dL or Alb $<$ 3.5 g/dL	1
CRP $>$ 0.5 mg/dL and Alb $<$ 3.5 g/dL	2

奥川喜永, 白井由美子, 他 : がん治療と栄養評価. 日静脈経腸栄会誌 32: 829-840, 2017. [30] より引用し一部改変

表 5. CONUT のスコア表

Parameter	Undernutrition degree			
	None	Light	Moderate	Severe
Alb (g/dL)	\geq 3.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.99	$<$ 2.5
Score	0	2	4	6
TLC (/ μ L)	\geq 1600	1200 - 1599	800 - 1199	$<$ 800
Score	0	1	2	3
T-cho (mg/dL)	\geq 180	140 - 179	100 - 139	$<$ 100
Score	0	1	2	3
CONUT Score = Alb Score + TLC Score + T-cho Score				

TLC: Total lymphocyte count (総リンパ球数)

CONUT: Controlling Nutritional Status

奥川喜永, 白井由美子, 他 : がん治療と栄養評価. 日静脈経腸栄会誌 32: 829-840, 2017. [30] より引用し一部改変

表 6. 低 SCMA における単変量および多変量解析

Variables	cutoff	Univariate analysis (Fisher's exact test)		Multivariate analysis (COX proportional hazard model)	
		HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Age	77	2.042 (0.826 - 4.822)	0.108		
Sex	male or female	1.006 (0.447 - 2.304)	1		
Stage	I・II or III・IV	11.295 (4.061 - 39.102)	<0.001	6.788 (2.489 - 18.510)	<0.001
CRP (mg/dL)	1.15	3.204 (0.820 - 10.751)	0.048	0.793 (0.184 - 3.414)	0.755
Alb (g/dL)	4.3	1.740 (0.767 - 4.106)	0.186		
A/G	1.58	2.548 (0.972 - 7.892)	0.047	1.377 (0.502 - 3.779)	0.534
T-cho (mg/dL)	143	0.517 (0.012 - 3.680)	1		
mGPS	2	11.128 (1.222 - 138.563)	0.016	1.955 (0.312 - 12.270)	0.475
CONUT	2	3.927 (1.703 - 9.538)	<0.001	2.346 (0.990 - 5.559)	0.052
CAR	0.033	2.483 (0.818 - 10.162)	0.123		
NLR	2.398	3.159 (1.375 - 7.647)	0.004	1.059 (0.423 - 2.649)	0.903
PLR	189.507	1.834 (0.745 - 4.308)	0.180		
PNI	53.888	3.370 (1.118 - 13.715)	0.023	1.236 (0.347 - 4.399)	0.743
BMI (kg/m ²)	20.233	4.476 (1.885 - 11.552)	<0.001	2.385 (1.023 - 5.558)	0.044
SCMA (mm ²)	male 631.090 female 482.320	2.751 (1.050 - 8.514)	0.030	1.346 (0.509 - 3.563)	0.549

検証用データ 253 例（表 3）にて、単変量解析（Fisher の正確検定）では、Stage、CRP、A/G、mGPS、CONUT、NLR、PNI、BMI、低 SCMA において有意に OS と関連していた。しかし、多変量解析（COX 比例ハザード回帰モデル）では、Stage、BMI は独立した予後不良因子であったが、低 SCMA は独立した予後不良因子ではなかった ($p = 0.549$)。

表 7. 低 PVMA における単変量および多変量解析

Variables	cutoff	Univariate analysis (Fisher's exact test)		Multivariate analysis (COX proportional hazard model)	
		HR (95%CI)	<i>p</i> -value	HR (95%CI)	<i>p</i> -value
Age	77	2.042 (0.826 - 4.822)	0.108		
Sex	male or female	1.006 (0.447 - 2.304)	1		
Stage	I・II or III・IV	11.295 (4.061 - 39.102)	<0.001	7.243 (2.665 - 19.680)	<0.001
CRP (mg/dL)	1.15	3.204 (0.820 - 10.751)	0.048	0.719 (0.167 - 3.096)	0.658
Alb (g/dL)	4.3	1.740 (0.767 - 4.106)	0.186		
A/G	1.58	2.548 (0.972 - 7.892)	0.047	1.320 (0.488 - 3.573)	0.585
T-cho (mg/dL)	143	0.517 (0.012 - 3.680)	1		
mGPS	2	11.128 (1.222 - 138.563)	0.016	1.759 (0.280 - 11.060)	0.547
CONUT	2	3.927 (1.703 - 9.538)	<0.001	2.346 (1.022 - 5.388)	0.044
CAR	0.033	2.483 (0.818 - 10.162)	0.123		
NLR	2.398	3.159 (1.375 - 7.647)	0.004	0.992 (0.403 - 2.443)	0.986
PLR	189.507	1.834 (0.745 - 4.308)	0.180		
PNI	53.888	3.370 (1.118 - 13.715)	0.023	1.304 (0.364 - 4.668)	0.683
BMI (kg/m ²)	20.233	4.476 (1.885 - 11.552)	<0.001	1.726 (0.746 - 3.992)	0.202
PVMA (mm ²)	male 3306.860 female 2371.550	5.925 (2.267 - 18.319)	<0.001	3.317 (1.274 - 8.639)	0.014

検証用データ 253 例（表 3）にて、単変量解析（Fisher の正確検定）では、Stage、CRP、A/G、mGPS、CONUT、NLR、PNI、BMI、低 PVMA において有意に OS と関連していた。さらに、多変量解析（COX 比例ハザード回帰モデル）では、低 PVMA は、Stage、CONUT と共に独立した予後不良因子であった（ $p = 0.014$ ）。

表 8. 低 MMA における単変量および多変量解析

Variables	cutoff	Univariate analysis (Fisher's exact test)		Multivariate analysis (COX proportional hazard model)	
		HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Age	77	2.042 (0.826 - 4.822)	0.108		
Sex	male or female	1.006 (0.447 - 2.304)	1		
Stage	I・II or III・IV	11.295 (4.061 - 39.102)	<0.001	5.705 (2.094 - 15.550)	<0.001
CRP (mg/dL)	1.15	3.204 (0.820 - 10.751)	0.048	0.656 (0.152 - 2.843)	0.573
Alb (g/dL)	4.3	1.740 (0.767 - 4.106)	0.186		
A/G	1.58	2.548 (0.972 - 7.892)	0.047	1.229 (0.446 - 3.384)	0.690
T-cho (mg/dL)	143	0.517 (0.012 - 3.680)	1		
mGPS	2	11.128 (1.222 - 138.563)	0.016	2.907 (0.456 - 18.540)	0.259
CONUT	2	3.927 (1.703 - 9.538)	<0.001	1.764 (0.722 - 4.307)	0.213
CAR	0.033	2.483 (0.818 - 10.162)	0.123		
NLR	2.398	3.159 (1.375 - 7.647)	0.004	1.182 (0.473 - 2.952)	0.720
PLR	189.507	1.834 (0.745 - 4.308)	0.180		
PNI	53.888	3.370 (1.118 - 13.715)	0.023	1.133 (0.323 - 3.978)	0.845
BMI (kg/m ²)	20.233	4.476 (1.885 - 11.552)	<0.001	2.359 (1.067 - 5.214)	0.034
MMA (mm ²)	male 926.970	5.706 (2.392 - 14.783)	<0.001	2.851 (1.257 - 6.466)	0.012
	female 631.810				

検証用データ 253 例（表 3）にて、単変量解析（Fisher の正確検定）では、Stage、CRP、A/G、mGPS、CONUT、NLR、PNI、BMI、低 MMA において有意に OS と関連していた。さらに、多変量解析（COX 比例ハザード回帰モデル）では、低 MMA は、Stage、BMI と共に独立した予後不良因子であった ($p = 0.012$)。

表 9. 低 AIMMA における単変量および多変量解析

Variables	cutoff	Univariate analysis (Fisher's exact test)		Multivariate analysis (COX proportional hazard model)	
		HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Age	77	2.042 (0.826 - 4.822)	0.108		
Sex	male or female	1.006 (0.447 - 2.304)	1		
Stage	I・II or III・IV	11.295 (4.061 - 39.102)	<0.001	5.958 (2.194 - 16.180)	<0.001
CRP (mg/dL)	1.15	3.204 (0.820 - 10.751)	0.048	0.661 (0.153 - 2.858)	0.579
Alb (g/dL)	4.3	1.740 (0.767 - 4.106)	0.186		
A/G	1.58	2.548 (0.972 - 7.892)	0.047	1.149 (0.417 - 3.168)	0.789
T-cho (mg/dL)	143	0.517 (0.012 - 3.680)	1		
mGPS	2	11.128 (1.222 - 138.563)	0.016	2.902 (0.451 - 18.690)	0.262
CONUT	2	3.927 (1.703 - 9.538)	<0.001	1.943 (0.812 - 4.649)	0.136
CAR	0.033	2.483 (0.818 - 10.162)	0.123		
NLR	2.398	3.159 (1.375 - 7.647)	0.004	1.094 (0.441 - 2.714)	0.847
PLR	189.507	1.834 (0.745 - 4.308)	0.180		
PNI	53.888	3.370 (1.118 - 13.715)	0.023	1.106 (0.309 - 3.961)	0.877
BMI (kg/m ²)	20.233	4.476 (1.885 - 11.552)	<0.001	2.458 (1.112 - 5.433)	0.026
AIMMA (mm ²)	male 926.970 female 631.810	4.843 (2.037 - 12.514)	<0.001	2.640 (1.160 - 6.006)	0.021

検証用データ 253 例（表 3）にて、単変量解析（Fisher の正確検定）では、Stage、CRP、A/G、mGPS、CONUT、NLR、PNI、BMI、低 AIMMA において有意に OS と関連していた。さらに、多変量解析（COX 比例ハザード回帰モデル）では、低 AIMMA は、Stage、BMI と共に独立した予後不良因子であった（ $p = 0.021$ ）。

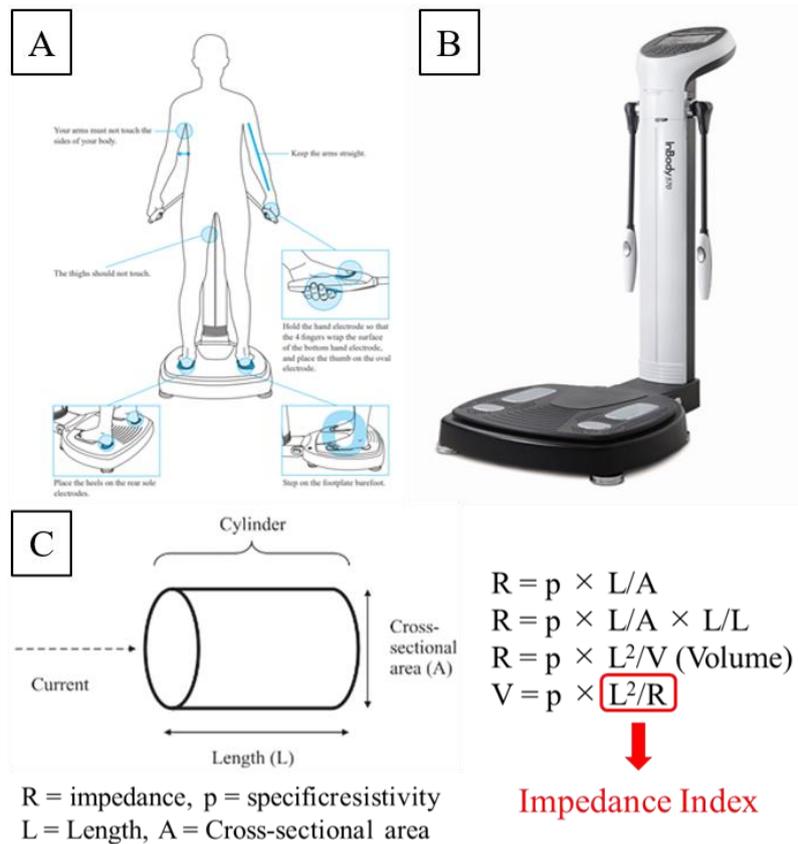


図 1. BIA 法

BIA: Bioelectrical Impedance Analysis

体成分分析装置 InBody (インボディ) 公式 HP : Inbody570 製品特徴.

<https://www.inbody.co.jp/inbody-570/> [61] より引用 (A, B)

Kyle UG, Bosaeus I, et al : Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23: 1226-1243, 2004. [62] より引用し一部改変 (C)

A: 体内に微弱な交流電気を流すことで発生する電気抵抗 (インピーダンス) を測定し、骨格筋指数 (SMI) を算出する。

B: InBody570™ (InBody Japan)

C: インピーダンスと人体の関係に適用されている円柱モデル

(円柱体積の計算: 体積 = 長さ × 面積)

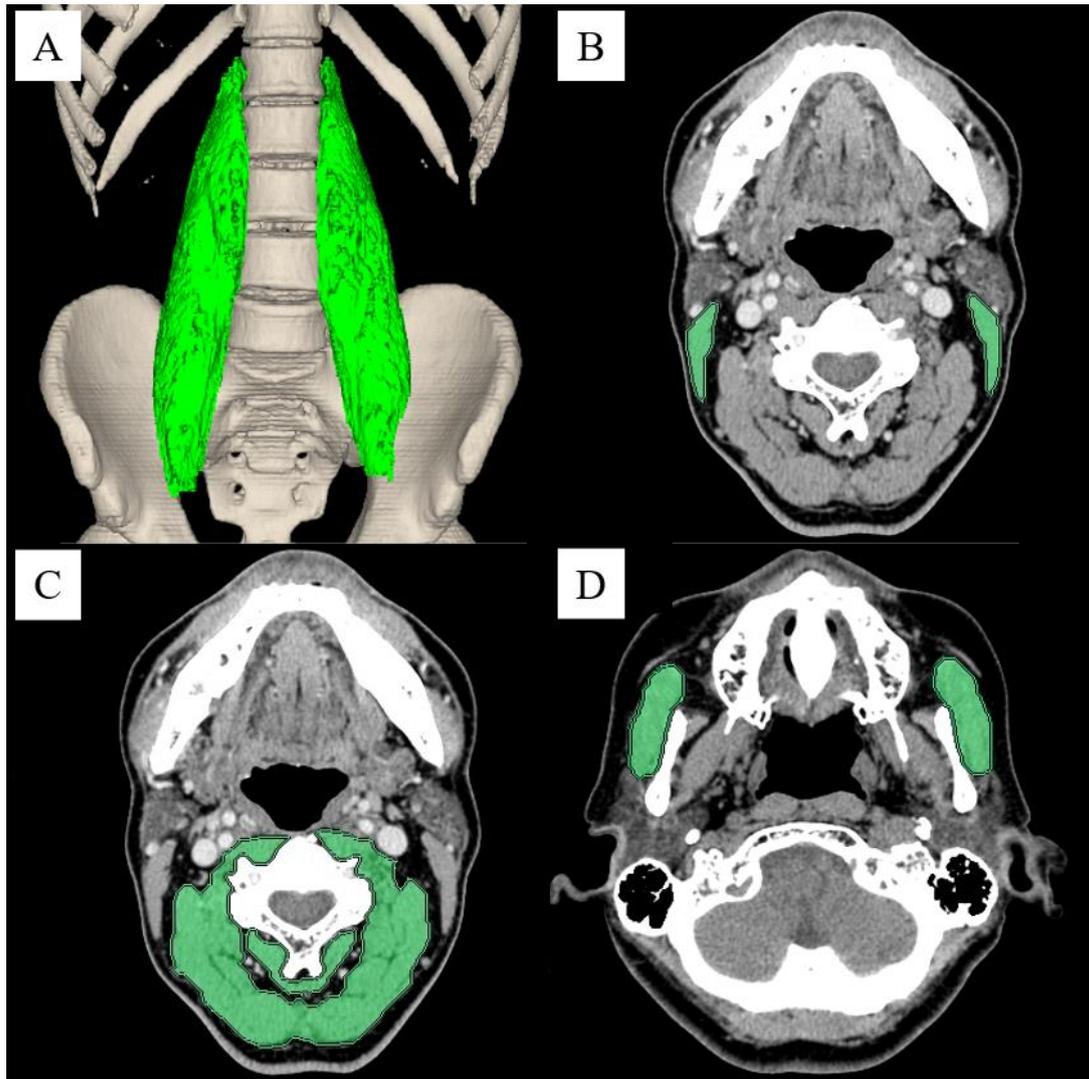


図 2. PV、SCMA、PVMA、MMA の抽出例

A: PV の抽出例を示す。PET/CT 画像上で、大腰筋体積を抽出した。

B, C: B は SCMA の抽出例、C は PVMA の抽出例を示す。SCMA、PVMA はそれぞれ、頭頸部 CT 画像上で、C3 レベルの胸鎖乳突筋断面積、傍脊柱筋断面積を抽出した。

D: MMA の抽出例を示す。頭頸部 CT 画像上で、上顎洞底レベルの咬筋断面積を抽出した。

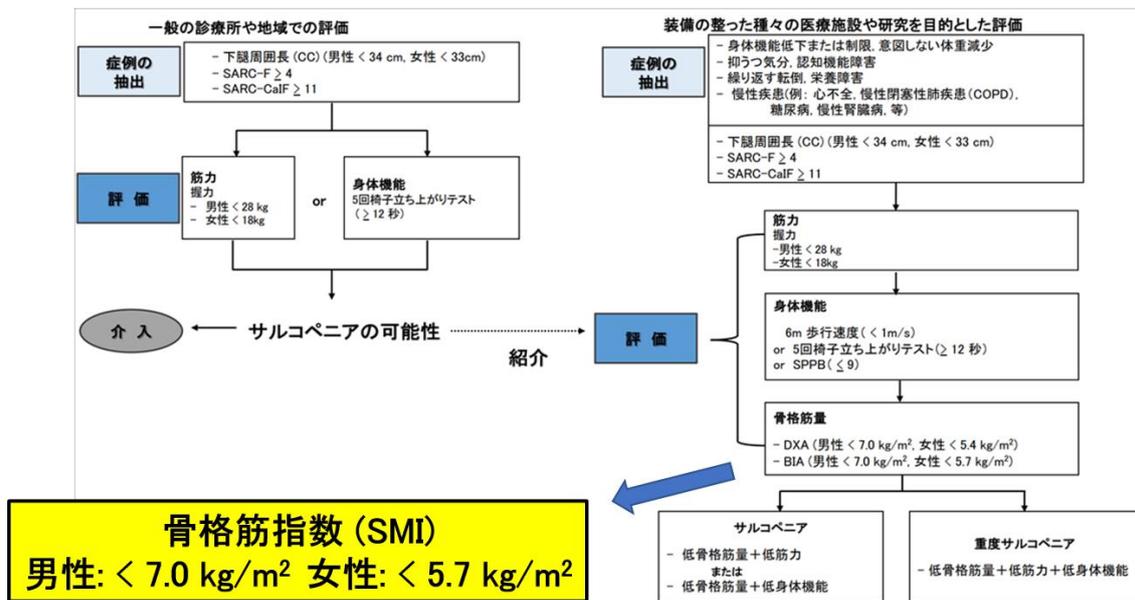


図 3. AWGS の診断基準

AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia

Chen LK, Woo J, et al : Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 21: 300-307, 2020. [16] より引用し一部改変

日本人を含むアジア人のためのサルコペニアに関する診断基準である。サルコペニアは、低筋力、低身体機能、低骨格筋量によって診断される。BIA 法における SMI のカットオフ値（男性： $< 7.0 \text{ kg/m}^2$ 、女性： $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ ）が定義されている。

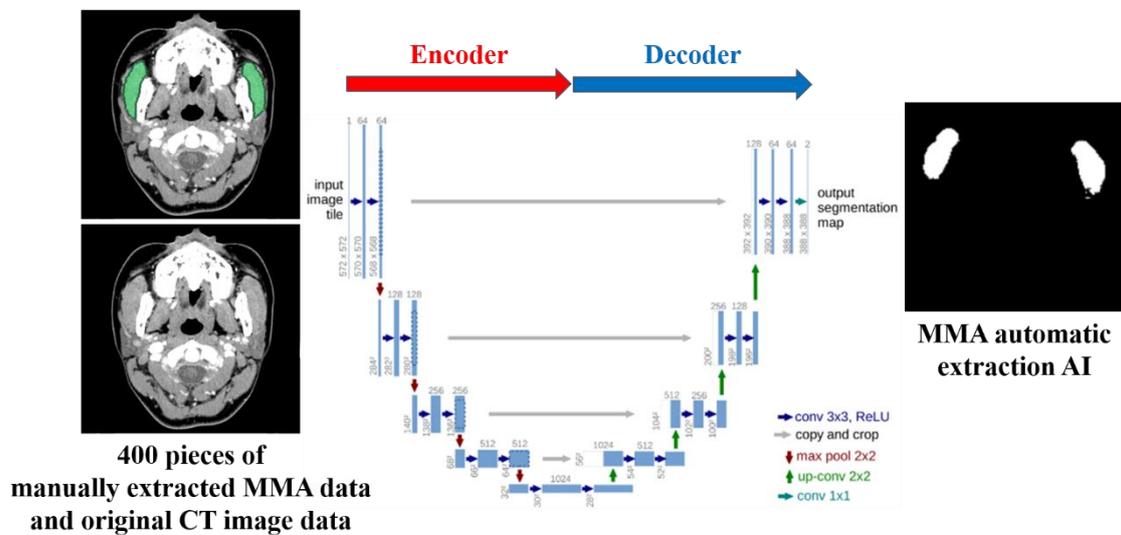


図 4. U-Net のネットワーク構造と MMA 自動抽出 AI 開発の工程

Ronneberger O, Fischer P, et al : U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *Springer Int*: 234-241, 2015. [26] より引用し一部改変

U-Net は、画像セグメンテーションを推定するためのネットワークである。convolution 層が 19 層と max pooling 層が 4 層より構成され、Encoder 部分においては画像からの特徴抽出を行い、Decoder 部分ではその特徴を保持し画像の復元を行う。手動抽出を行った MMA データと元 CT 画像データそれぞれ 400 枚を Deep Learning にて学習させ、学習モデル (AI) を構築した。

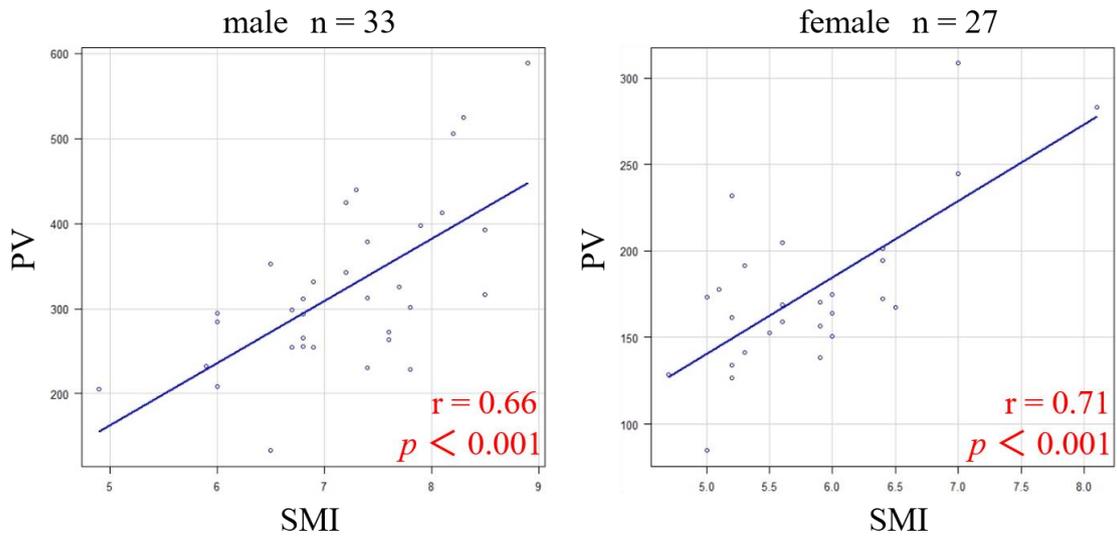


図 5. PV と SMI の相関関係

PS 患者群 60 例（表 1）において、PV と SMI は男女ともに高い正の相関関係にあった。

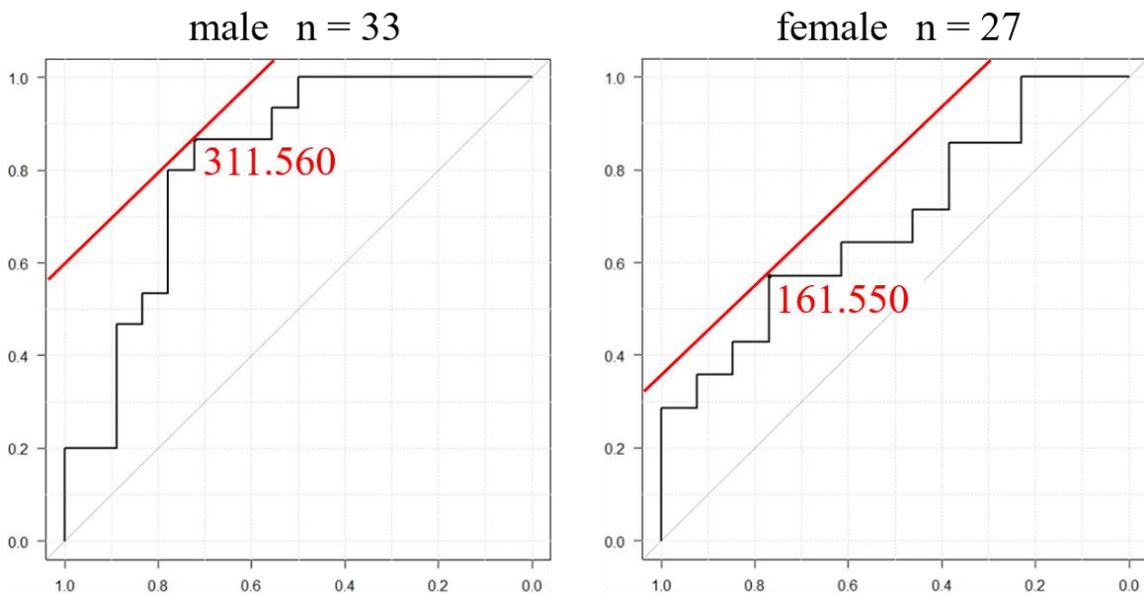


図 6. PV のカットオフ値

PV: muscles psoas major volume (大腰筋体積)

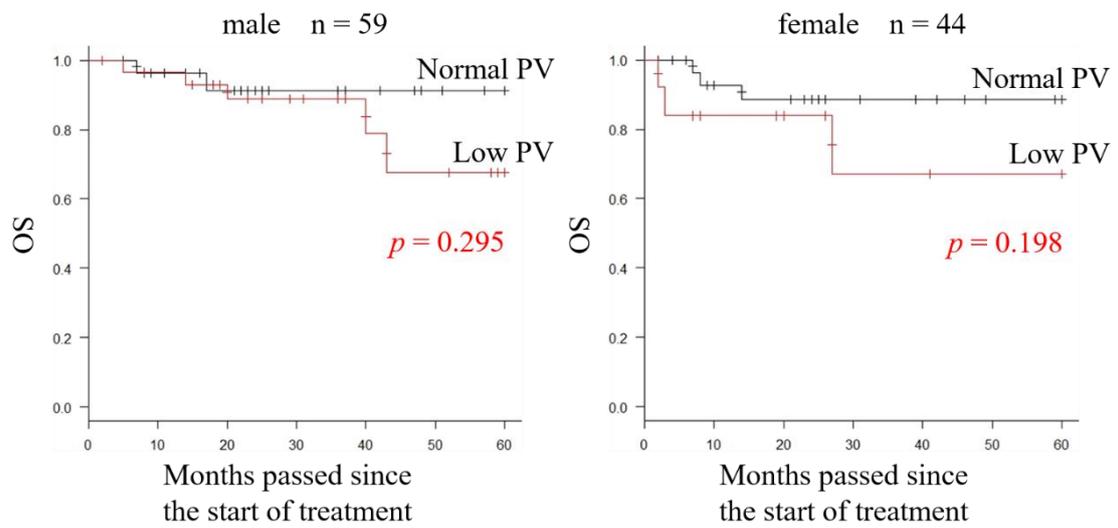


図 7. 低 PV 群と正常 PV 群の全生存率の比較

P 患者群 103 例（表 1）において、低 PV 群の OS は、正常 PV 群と比較して有意差はなかったが、男女ともに低い傾向にあった。

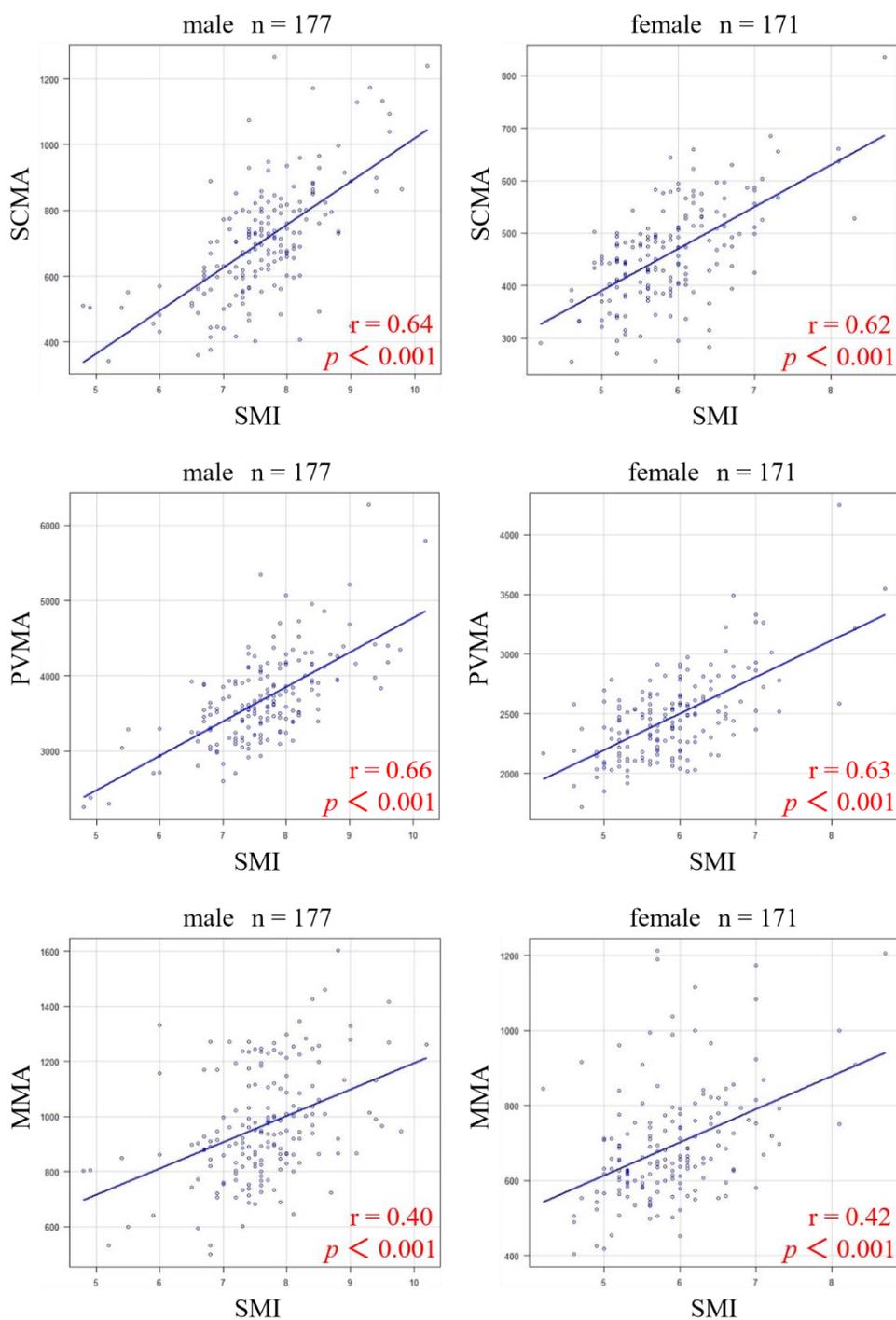


図 8. SCMA、PVMA、MMA と SMI の相関関係

カットオフ値算出用データ 348 例 (表 2) において、SCMA、PVMA、MMA と SMI は、それぞれ男女ともに高い正の相関関係にあった。

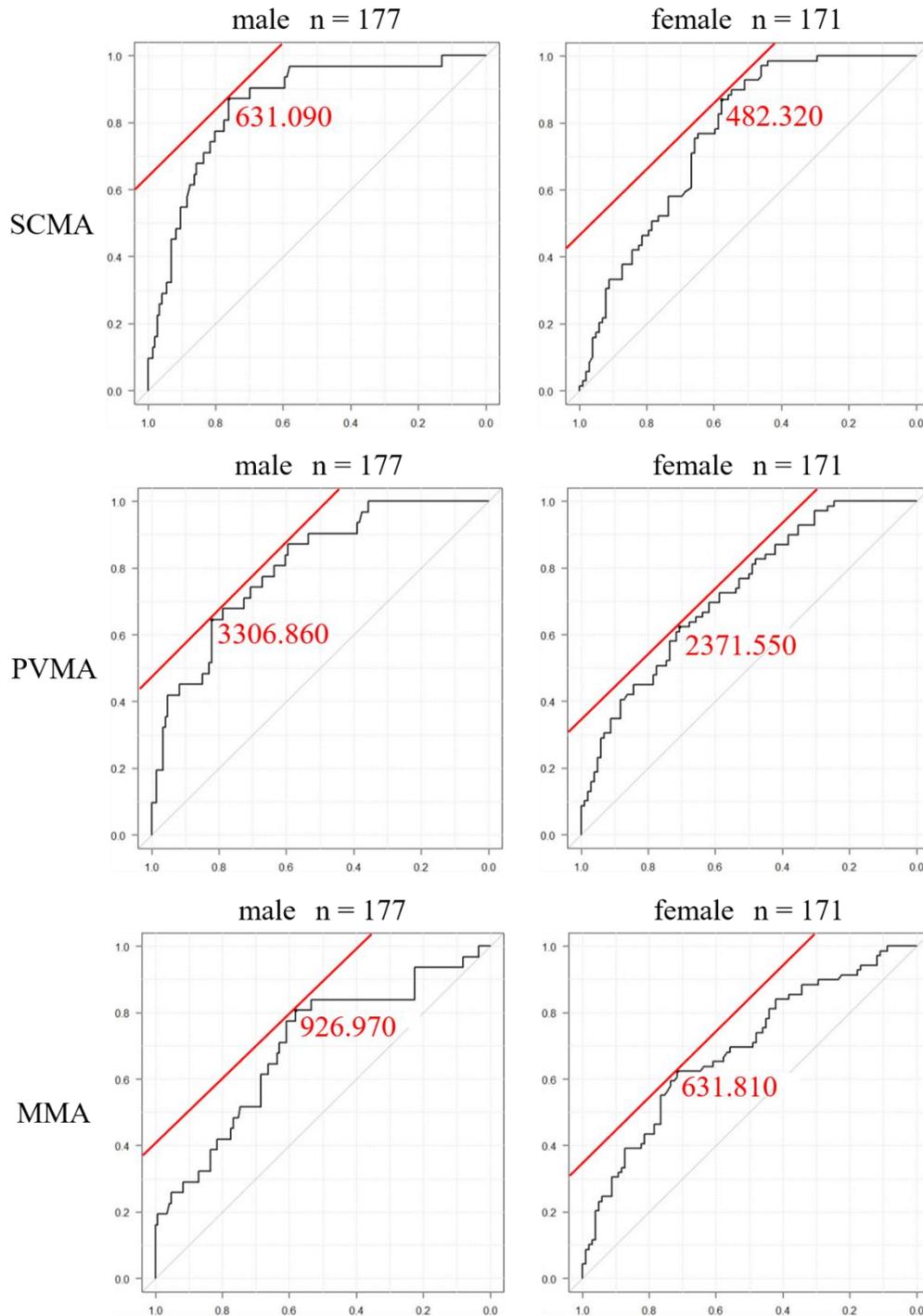


図 9. SCMA、PVMA、MMA のカットオフ値

SCMA: sternocleidomastoid muscle area (胸鎖乳突筋断面積)

PVMA: paravertebral muscle area (傍脊柱筋断面積)

MMA: masseter muscle area (咬筋断面積)

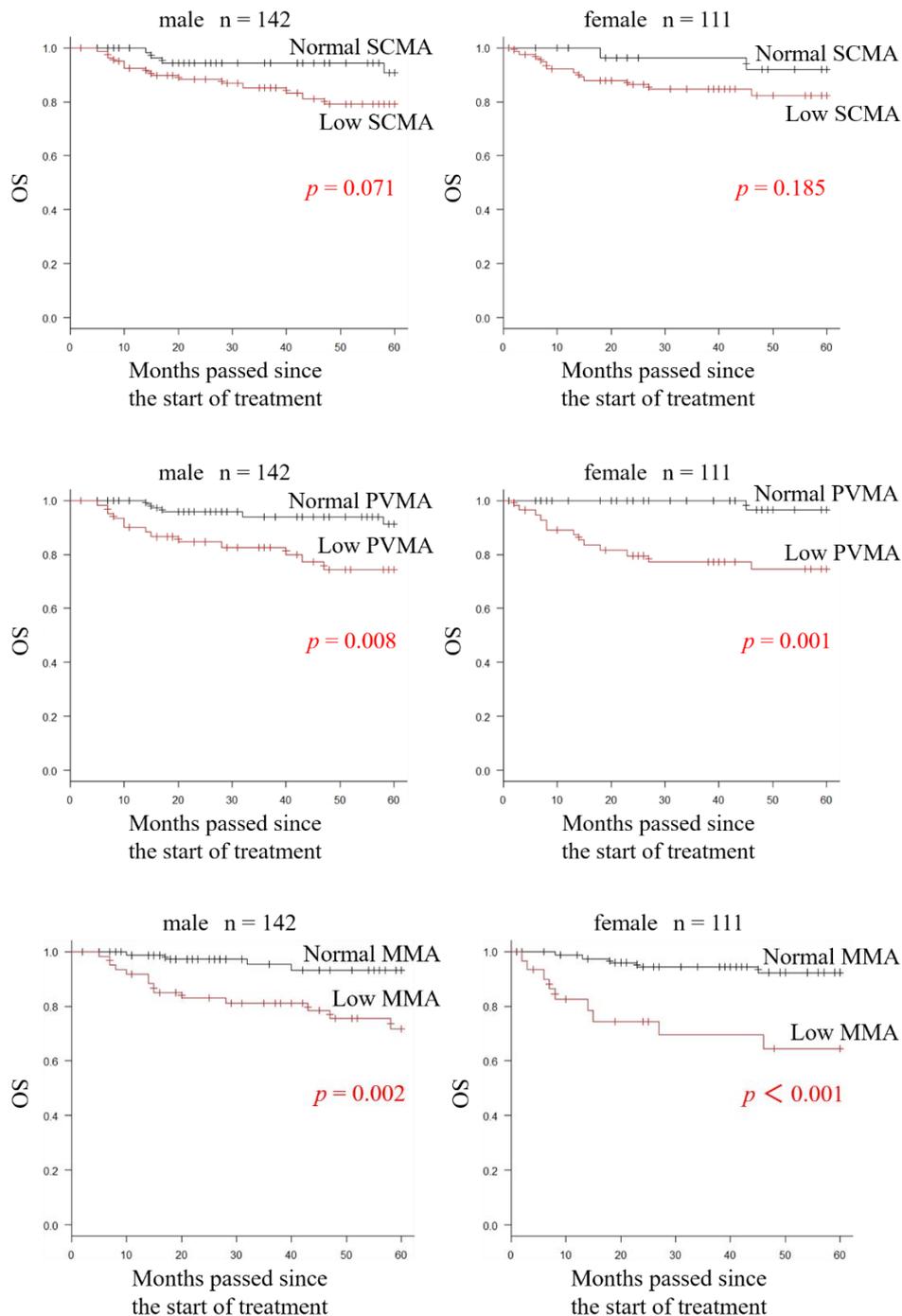


図 10. 低 SCMA 群、低 PVMA 群、低 MMA 群と正常筋量群の全生存率の比較

検証用データ 253 例 (表 3) において、低 SCMA 群の OS は、正常 SCMA 群と比較して有意差はなかったが、男女ともに低い傾向にあった。低 PVMA 群、低 MMA 群の OS は、正常 PVMA 群、正常 MMA 群と比較して男女ともに有意に低かった。

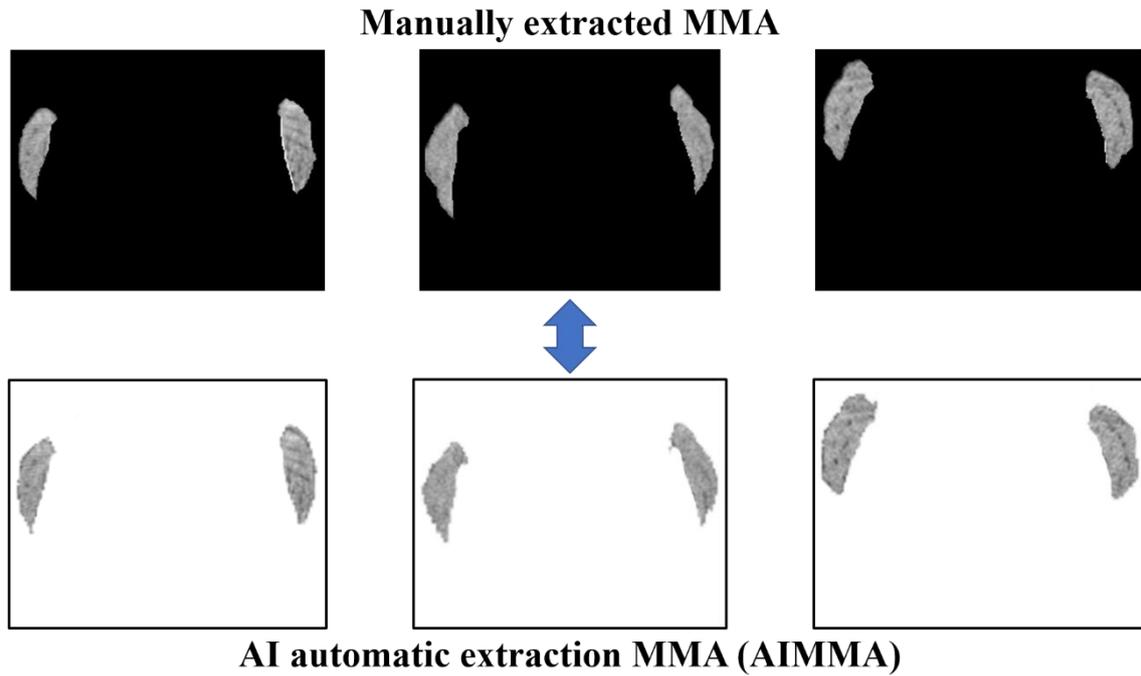


図 11. MMA 手動抽出群と自動抽出群 (AIMMA) の比較

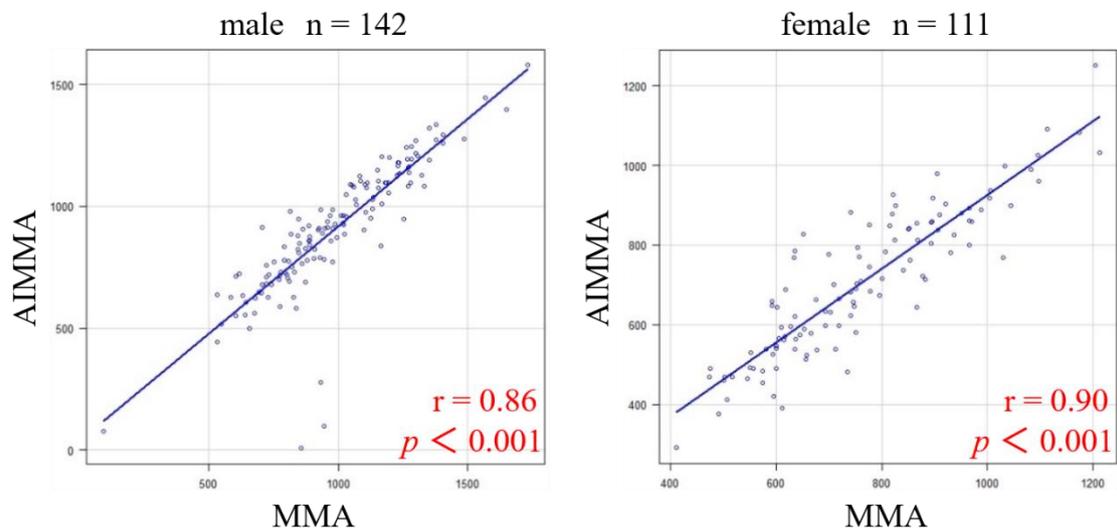


図 12. MMA と AIMMA の相関関係

検証用データ 253 例 (表 3) において、手動抽出された MMA と AI によって自動抽出された AIMMA は、男女ともに高い正の相関関係にあった。

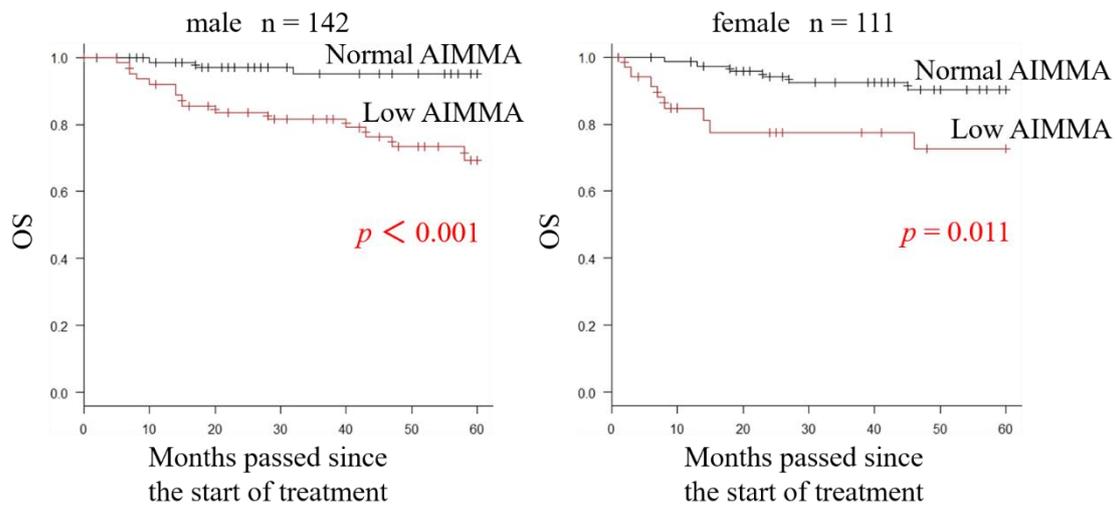


図 13. 低 AIMMA 群と正常 AIMMA 群の全生存率の比較

検証用データ 253 例 (表 3) において、低 AIMMA 群の OS は、正常 AIMMA 群と比較して男女ともに有意に低かった。