

## 第 73 回緩和ケアチーム抄読会

2010 年 12 月 15 日

担当：宮田 知恵子

### *Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer: Findings From CALGB 89803*

Jeffrey A. Meyerhardt, Denise Heseltine, et al.

Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 22 (August 1), 2006: pp. 3535-3541

#### 【背景】

運動療法が大腸がんの発症のリスクを低下させることは知られている。19 のコホート研究の meta-analysis では、大腸がん発症リスクを成人男性では 22%、成人女性では 29%低下させるとしている。

その生物学的なメカニズムはいくつか言われており、血清インスリン様成長ホルモン (IGF-1) の減少、脂肪量の低下、プロスタグランジン合成、胆汁酸分泌、腸管内菌叢の変化などが挙げられる。特にインスリンと大腸がんの仮説は最も注目されており、大きく分けると以下のようなになる。

- ・インスリンと IGF-1 は、細胞増殖を促進し、大腸癌細胞のアポトーシスを阻害する。
- ・インスリンまたは C-ペプチド、そして IGF-1 がより高値であるほど大腸がんリスクが高まる。
- ・最近の報告では、IGFBP 3 が減少している患者で生存率が低い可能性があると言われている。

しかし、ほとんど研究は、診断後の患者生存率への身体活動の影響を評価していない。最近のデータでは、初期の乳癌・前立腺癌の治療を受ける患者において、身体活動が癌再発と死亡率を低下させる可能性があることが示されているが、大腸がん患者における身体活動が、発または生存率に影響するかどうかは明らかになっていない。

#### 【目的】

stageⅢの大腸がんで術後化学療法を受ける患者において、身体活動が、がんの再発や生存率へあたえる影響を調べること。

#### 【対象と方法】

対 象；

1999年4月～2001年5月にCALGB89803のランダム化 adjuvant chemotherapy trial に登録した1264人のうち、以下を満たした最終的なサンプルサイズは832人。

CALGB89803の選択基準；

①外科切除後56日以内のstageⅢの大腸がん患者

②performance status(PS)0～2である者

③十分な骨髄機能、腎臓機能、肝機能を有する者

・本研究の除外基準；

①食事や生活スタイル

②2回の質問の前に再発または死亡、CALGB89803から外れた者

③2回目の質問後90日以内に再発または死亡した患者などを除外

(がんが再発し余命が短く状態が悪いことで活動できないという可能性を考慮しこのバイアスを最小限にするため)

研究デザイン；前向き観察研究

方 法；

外科切除後4ヶ月(化学療法中)と集学的治療後6ヶ月の時点で、患者に様々な身体活動を質問した；質問前2ヶ月間の1週間の平均運動時間(walking、jogging、running、bicycling、swimming laps、racket sports、aerobic exercises、lower intensity exercise(yoga、toning、stretching))、毎日の階段を昇る段数、歩行速度など。以上をMETs換算(Tble1)した。

Study End Pint：

① disease free survival(DFS)：2回目の質問～がんによる死亡まで

② recurrence-free survival(RFS) 2回目の質問～再発または新たな発がんまで

③ overall survival(OS)：2回目の質問～原因を問わず死亡まで

解析方法；

治験の2つの化学療法レジメン(フルオロウラシル+ロイコボリン、フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカン)を比較する中間解析の結果、DFS・OSの差が治療間に認められないとされたため、両治療群の患者をまとめて身体活動のカテゴリーで分類、分析した。

DFS、RFSとOSは、カプランマイヤー曲線とログランク検定にて評価した。

交絡因子は、コックス比例ハザード回帰分析を用いて調べた。

カテゴリーにわたるlinear trendは、比例ハザードモデルの連続変数として身体活動(週当たりの全体のMET-時間)の各カテゴリーの中央値を用いて算出した。

Nonlinearityは、penalized Cox model and smoothing splines.を用いて算出した。

P<0.05を統計的に有意とした。

## 【結果】

平均の化学療法期間は 7.1 ヶ月

Baseline Characteristics : (Table2)

高活動性であったのは、痩せ形の若年男性である傾向があったが、低活動性・高活動性いずれも体重過多であり中央値の BMI は 25-30 であった。また、診断後、活動性の高い患者は体重が減少する傾向にあったが、75%の患者は、少なくとも 2kg 以上体重が増加した。ベースラインの PS が高いほど、活動性が高くなる傾向を認めた。これは、統計学的には有意差を認めなかったが、この要素も多変量解析にて調査した。

Cancer Recurrences and Survival :

2 回の質問を終了した後のフォローアップ期間の中央値は 2.7 年

研究のエントリーからは 3.8 年であるが、大腸がんの再発は、この時期までに見られることが多い。本研究では、832 人中 159 人が再発し、84 人が死亡した。

身体活動が 3METs/週以下の患者と比較し、18-26.9METs/週の患者での DFS のハザード比は 0.51、27METs/週以上の患者では 0.55 (P=0.01)。同様に、RFS や OS とも関連が認められた (p=0.03、P=0.01)。

Kaplan-Meier 曲線 (fig2) では、3 年後の DFS は、18METs/週未満の活動性の場合 75.1%、18METs/週以上の場合 84.5%であった。

Log hazard smoothing spline(ゼロ未満は、好ましい危険率) (fig3)からは、有効な身体活動量は 9Mets/週 +  $\alpha$  程度であることが考えられ、さらに、27METs/週を越えた曲線の傾斜より、それ以上の運動が DFS の更なる改善につながらない閾値があることが示唆される。身体活動量は、性別や BMI、リンパ節転移数、年齢、ベースラインの PS、化学療法等とは独立した因子であった。さらにこの結果は、6 ヶ月以内に再発または死亡した患者を除外した後も有意であった (fig4)。

## 【考察】

stage III の大腸がん患者に対する外科的切除や術後補助化学療法後の身体活動はがんの再発や死亡のリスクの低下に関与すると考えられる。少なくとも 18MET-hours/週の運動 (1 週間に 6 時間以上の普通速度でのウォーキング) をすることで、活動性の低い患者と比較し DFS の統計学的に優位な改善を認めた。

Haydon らは、診断前の身体活動が大腸がんの生存率とは関係していないことを報告している。

大腸がんの治療を受けた患者は、運動能力の制限が考慮されるかもしれないが、Arndt らは原発腫瘍術後 1 年の大腸がん患者の身体的機能と QOL は、non cancer 人口と比較した結果ほぼ同一であると報告しており、また、レクリエーション活動の幅も同等であるとの報告

がある。

がんの診断後に活発な人が、診断前も活発だったことも考えられ、活発な人ががんになった場合、組織学的に活動性の低い腫瘍となる可能性を無視することができない。しかし、先に述べたように、身体活動と腫瘍の特徴や再発などの関係について、これまで研究されてこなかった。より最近の研究（Nurses' Health Study）で、大腸がんと診断された女性の診断前の活動性は、がんの特性や全死亡率に影響は与えないが、診断後の身体活動は、がん死亡率を著明に低下すると報告された。

本研究は、ステージ III 大腸がんの外科的切除の後、術後補助化学療法を受けた患者の DFS を改善することを示した。本研究と Nurses' HealthStudy の結果から、運動が、手術と化学療法に加えてがん生存率の更なる改善を図れる可能性が示唆された。