

胃癌治療における周術期支持療法の確立 —集学的治療における体組成変化の影響と対策

青 山 徹

横浜市立大学医学部 外科治療学

要 旨: 消化器癌を治癒するためには根治的な切除が必要不可欠である。しかしながら、局所だけに留まる早期の固形癌を除き、肉眼的な治癒切除を達成したとしても再発することが少なくない。再発する消化器癌では、手術時に遠隔臓器に微小な転移を来していると推測されている。この微小転移の根治をめざした治療が補助療法である。ある程度進行した胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、食道癌、膵臓癌など多くの固形癌では、外科的な根治切除+術前または術後の補助療法よりなる集学的治療が標準治療となっている。一般に、高度な生体侵襲を伴う外科切除では、異化が亢進した体重減少や筋肉量減少などの体組成変化が生じる。食事摂取量が低下しやすい化学療法においても異化が亢進し体組成変化が生じる。このため消化器癌の集学的治療中には、体組成が大きく変化する。これまでの報告から様々な癌種において集学的治療中の体組成変化は、癌集学的治療の有害事象発現や治療継続性との関連に影響する重要な因子の一つであることがわかってきた。さらに、体組成変化は術後合併症の発生、予後にも影響することがわかってきた。周術期の体組成変化の影響とその課題を報告する。また、現在集学的治療における体組成変化に対して栄養療法、免疫栄養療法、運動療法などの対策がすすんでいるが、これらの対策の現状と課題についても報告する。

Key words: 胃癌 (gastric cancer), 体組成 (body composition), 手術 (surgery), 化学療法 (chemotherapy)

はじめに

ほとんどの固形癌が治癒するためには、根治的な切除が必要不可欠である。しかしながら、局所だけに留まる早期の固形癌を除き、肉眼的な治癒切除を達成したとしても再発することが少なくない。再発する癌では、手術時に遠隔臓器に微小な転移を来していると推測されている。この微小転移の根治をめざした治療が補助療法である。ある程度進行した胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、食道癌、膵臓癌など多くの固形癌では、外科的な根治切除+術前または術後の補助療法よりなる集学的治療が標準治療となっている。一般に、高度な生体侵襲を伴う外科切除では異化が亢進し体重や骨格筋量が減少する。また、食事摂取量が低下しやすい化学療法においても異化が亢進し体重や骨格筋量が減少する。担癌患者の体重減少や

骨格筋量減少などの体組成変化が、術後合併症の発症や予後に関連するとの報告がある。外科切除により引き起こされた体組成変化はその後の補助療法に影響するのか、術前術後補助療法により引き起こされた体組成変化はその後の手術や予後に影響するのか、消化器癌特に胃癌集学的治療における周術期体組成変化の臨床的意義が注目されている¹⁾。

手術療法に伴う周術期体組成の変化

消化器癌手術後には、手術侵襲に加え食事摂取量が低下し、体重や骨格筋量が減少する。特に胃癌術後の体重減少は、術後の患者の栄養状態や生活の質に関連する重要な指標であり、また局所進行胃癌では予後や術後補助化学療法の有害事象の発現及び治療継続性との関連も報

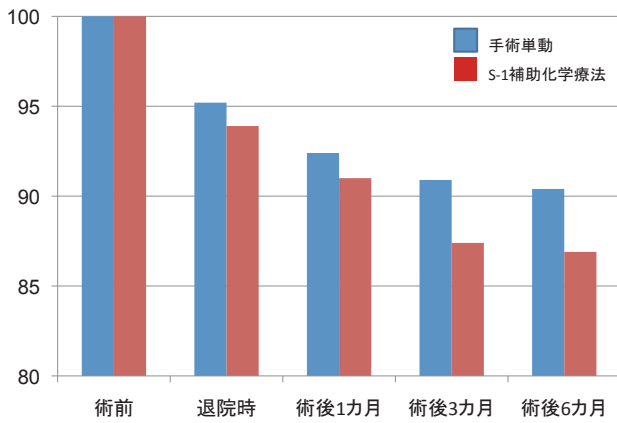


図1：胃癌術後の体重減少とその期間

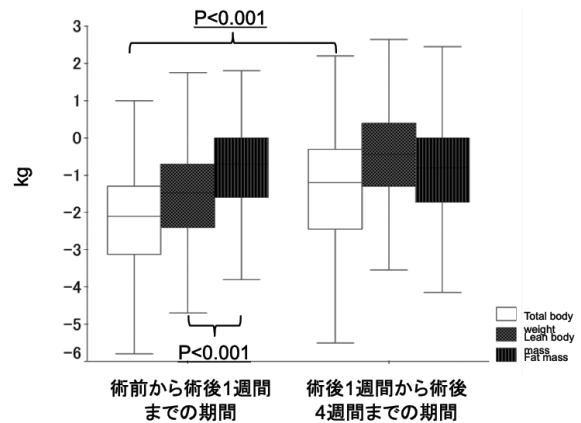


図2：胃癌術後の体組成変化

告されている。そこで、われわれは胃癌症例において手術療法に伴う体組成変化とその期間を検討した。対象は、2002年3月から2010年3月までに神奈川県立がんセンターで根治的手術を施行した局所進行胃癌187例が対象である²⁾。これらを手術単独群と根治手術および術後補助化学療法施行の集学的治療群の2群に分け両者を比較検討した。検討の結果、手術単独群が105例、集学的治療群が82例で、背景因子は手術単独群の年齢の中央値は67歳、集学的治療群の年齢の中央値64歳。術式は手術単独群の幽門側胃切除が50例/胃全摘が55例、集学的治療群の幽門側胃切除が35例/胃全摘が47例。術前体重に対する体重減少率は、1か月後手術単独群：92.7%/集学的治療群：91.4%、3か月後手術単独群90.0%/集学的治療群：87.1%、6か月後手術単独群90.2%/集学的治療群：86.0%であった(図1)。検討の結果、術後1か月の時点での体重の減少率が最も大きく、さらに集学的治療群で手術単独群に比べて体重減少率が大きい傾向にあった。次に、胃癌術後の体重減少率が術後1か月の時点で最も大きいことに着目して、われわれは体組成計を用いて胃癌術後1か月の体組成変化を解析した³⁾。対象は、2010年5月から2013年10月までに神奈川県立がんセンターで根治的胃切除術を施行し、術前・術後7日・術後30日に体組成を計測できた281症例である。体組成計はTanita MC-190EM (Tanita, 東京)を使用して測定した。検討の結果、体重減少の中央値は、術後早期(術後7日まで)で-2.1kg、術後後期(術後8日から30日)で-1.2kgと、術後7日までの早期に、体重が大きく減少することが分かった(図2)($p=0.001$)。さらに、術後早期の体組成変化は、骨格筋の代替指標である除脂肪体重の減少量が-1.45kg、脂肪の減少量は-0.7kgと、除脂肪体重の減少が有意に大きかった($p=0.001$)。さらに、術式の違い(幽門側胃切除と胃全摘での比較)やアプローチ方法の違い(開腹手術と腹腔鏡下手術での比較)に関係なく同様の傾向を認めた。検討の結果、胃癌術後1か月間の体組成変

化は、術後7日目までの除脂肪体重の低下が最も大きいことが示唆された。術後の体組成変化については、大腸癌領域でも同様の報告がある。Jensenらは、385例の大腸癌開腹手術例を対象に、術後1か月の体組成変化を検討している⁴⁾。この検討では、dual-energy X-ray absorptiometry法で体組成を測定していた。術前に比べて術後の筋肉量は有意に減少し、特に術後10日までの減少量が、術後10日から術後30日の減少量よりも多かった。以上、3つの検討から高度な侵襲を伴う消化器癌手術後には、体重(特に筋肉量)が術後早期から減少することがわかった。

消化器癌における周術期体組成変化が術後補助化学療法に及ぼす影響

5-fluorouracil (以下、5-FU) 製剤は胃癌や大腸癌、乳癌などをはじめ様々な癌種におけるKey drugである。最近の研究から、筋肉量も肝機能や腎機能と同様に5-FUの代謝に関与する重要な器官の一つであることがわかってきた⁵⁾。集学的治療中の体組成変化は補助療法の有害事象を高頻度に誘発し、また補助療法の継続性にも影響することが分かってきた⁶⁾。現在、局所進行胃癌は国内外で行われた3つの大規模試験の結果、根治的D2胃切除と術後6-12か月の補助化学療法が標準治療となっている⁷⁻⁹⁾。しかしながら、補助化学療法の継続率は約60-70%程度と低く、また治療完遂例でも約半数の症例では休薬ないしは減量が必要であった。

そこでわれわれは、胃癌術後の体組成変化と術後補助化学療法の継続率との関連を検討する臨床研究に取り組んだ。2002年から2011年に神奈川県立がんセンターで、根治胃切除後のS-1補助化学療法の継続性に関わる因子の検討を行ったところ、術後1か月の時点での「体重減少率15%以上」が唯一独立した有意な危険因子となっていた。術後6か月でのS-1補助化学療法の継続率は、体重減少率15%未満の症例で66.4%、15%以上の症例では

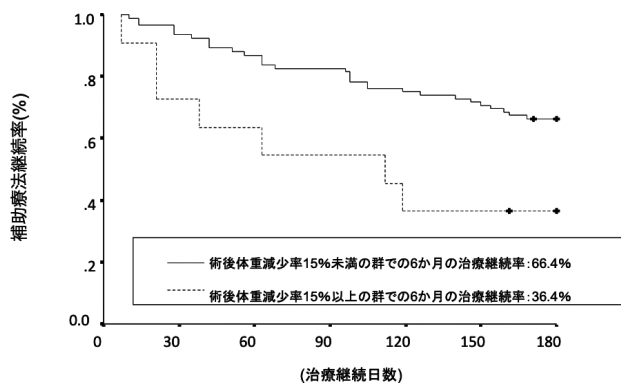


図3：胃癌術後体重減少と術後S-1補助療法の継続性

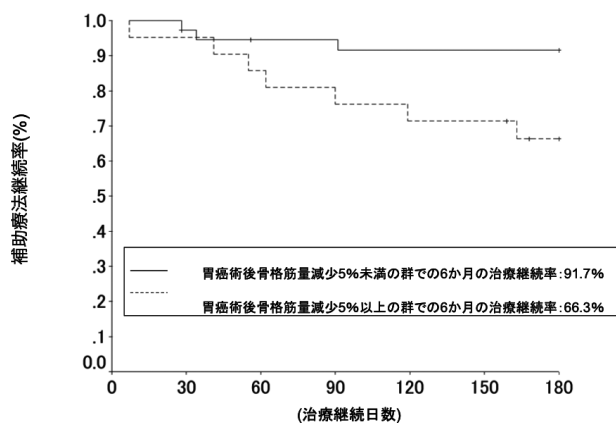


図4：胃癌術後骨格筋量の減少率とS-1の継続率の関連

36.4%と、大きな差を認めている (図3) ($p=0.017$)¹⁰。

しかしながら、なぜ、体重減少が術後補助化学療法の継続性に影響するのか、明らかではなかった。前項に記述したように、5-FU系抗癌剤では、筋肉量が低下すると有害事象が強く発現することが繰り返し報告されている。そこで、2010年以降に根治的胃切除後の術後S-1補助化学療法症例で、体組成計 (インピーダンス法) を用いた胃癌術後の体組成変化 (特に筋肉量の低下) とS-1補助化学療法の継続率の関連を検討した¹¹。対象は、2010年から2014年の間に根治胃切除後にS-1補助化学療法施行症例58例である。検討の結果、術後1か月の骨格筋減少率は、S-1補助化学療法の継続に関わる有意な因子となっていた。6か月間のS-1補助化学療法の継続率は、骨格筋減少率の減少率5%以上の症例で66.3%、骨格筋減少率5%未満の症例で91.7%であった (図4) ($p=0.031$)。また、S-1補助化学療法のGrade 3以上の有害事象の発現頻度を比較すると、骨格筋減少率5%以上の症例では42.9%、骨格筋減少率5%未満の症例では18.9%と、骨格筋減少率5%以上の症例ではGrade 3以上の有害事象の発現頻度が高い傾向にあった ($p=0.05$)。胃癌術後に骨格筋が減少すると、S-1補助化学療法に伴う有害事象が強く発現しS-1継続率が悪化すると考えられる。以上2つの報告から、胃癌集学的治療に伴う体組成変化は、5-FUの有害事象及び治療継続に密接に関連する可能性が示唆された。

術前補助化学療法に伴う体組成変化と手術への影響

術前補助化学療法は、食道癌や膵癌における標準治療である。一方、術前補助化学療法による有害事象や摂食不良により体組成変化が生じ、周術期の治療成績に影響を及ぼす可能性がある。Awadらは、47例の食道癌術前補助療法施行患者を対象に術前補助療法の前後での体組成変化 (骨格筋量) の変化を検討している¹²。彼らは、CT

を用いて第三腰椎周囲の骨格筋面積を測定し、骨格筋面積を身長で補正したSMIが、女性では $38.5\text{cm}^2/\text{m}^2$ 未満、男性では $52.4\text{cm}^2/\text{m}^2$ 未満を骨格筋量減少ありと定義した。骨格筋量減少ありの人の割合は、補助療法前では57%、補助療法施行後では75%と、補助療法施行後では有意に骨格筋量減少の割合が増加していた ($p=0.046$)。また、骨格筋量は、補助療法開始前 140.0cm^2 、補助療法施行後 130.4cm^2 と、補助療法によって有意に骨格筋量が減少していた ($p<0.0001$)。Yipらも35例の食道癌術前補助療法施行患者を対象に補助療法の前後での骨格筋量減少ありの人の割合と予後への影響を検討している¹³。骨格筋量減少の割合は補助療法開始前で26%、補助療法施行後では43%と、Awadらの報告と同様、補助療法の施行により骨格筋量減少の割合が増加していた。さらに、有意な差ではなかったが骨格筋量減少群では非骨格筋量減少群に比べて予後が悪い傾向が認められていた ($p=0.063$)。

術前補助療法によって減少した骨格筋量が、手術の合併症に影響するか否かも注目されている。Liffersらは、結腸癌患者234例を対象として、CTで測定した腸腰筋断面積により骨格筋量減少を評価し、術後感染性合併症との関連について報告している¹⁴。術後感染性合併症は、骨格筋量減少群で23.7%、非骨格筋量減少群では12.5%と、骨格筋量減少群で有意に増加していた ($p=0.025$)。また、骨格筋量減少は、術後感染性合併症の独立した危険因子となっていた。術前補助療法は、本邦では胃癌や結腸癌の標準治療ではないが、ヨーロッパでは胃癌における標準治療である。食道癌で見られたように、胃癌患者では術前補助化学療法によって骨格筋量が減少するのか、減少した骨格筋量によって術後合併症が増加するのか、興味深い。また、根治手術後に感染性合併症を発症すると、予後が悪化するとの報告が、様々な癌腫で報告されている^{15,16}。集学的治療のなかで発症した骨格筋量減少と予後との関連が注目される。

集学的治療における体組成変化が分子標的薬治療に及ぼす影響

集学的治療における体組成変化は、化学療法だけでなく一部の分子標的薬治療の有害事象発現にも影響するとの報告がある。Antounらは、55例の遠隔転移を伴う腎癌症例を対象に、体組成変化とSorafenibの用量制限毒性の発現との関連を検討している¹⁷⁾。この検討では、分子標的薬施行前にCTを用いて第三腰椎周囲の骨格筋面積を測定し、骨格筋面積を身長で補正したSMIが、女性では38.5cm²/m²未満、男性では52.4cm²/m²未満を骨格筋量減少と定義していた。検討の結果、男性症例において骨格筋量の減少は用量制限毒性の発現との間に有意な相関関係を認めていた。用量制限毒性の発現は、骨格筋量減少群で37% (7/19)、非骨格筋量減少群で5% (1/18)と、有意に骨格筋量減少群で高くなっていった ($p < 0.04$)。また、Sunitinibにおいても、骨格筋量減少と用量制限毒性の関連が報告されている。Huillardらは、61例の遠隔転移を伴う腎癌症例を対象に、骨格筋量減少とSunitinibの用量制限毒性の発現と治療経過、予後への関連を検討している¹⁸⁾。この検討においても、骨格筋量の評価と骨格筋量減少の診断はCTを用いて治療開始1か月前に行われていた。骨格筋量減少症例は52.5%、骨格筋量減少かつBMI25kg/m²未満の症例は32.8%に認められていた。骨格筋量減少のみでは、用量制限毒性の発現との関連はみられなかったが、骨格筋量減少かつBMI25kg/m²未満の症例ではその他の症例に比べて用量制限毒性の発現頻度が有意に高く ($p = 0.01$, Odd ratio = 4.1, 95%CI: 1.3–13.3)、グレード2以上の有害事象発現頻度、グレード3以上の有害事象発現頻度がともに有意に高くなっていった ($p = 0.008$, $p = 0.04$)。一方で、骨格筋量減少群と非骨格筋量減少群、骨格筋量減少かつBMI25kg/m²未満の症例とそれ以外の症例の全生存期間や無再発生存期間に、有意差は認められていない。有害事象発現のメカニズムは何か、SofafenibやSunitinibに特異的なのか否か、今後の検討が待たれる。

集学的治療における体組成変化への対策

がんの集学的治療において、手術療法は最も重要な治療方法であるが、最も侵襲的な治療法でもあり、特に周術期のSurgical Stressと経口摂取量の低下が術後体組成変化の原因としてあげられる。これまで、Surgical Stressや経口摂取低下に伴う術後体組成変化の抑制方法が検討されてきた。1つ目は、Surgical Stressを抑制する方法として周術期におけるEicosapentaenoic acidの投与、2つ目は低侵襲手術の導入、3つ目は運動療法の導入、4つ目は周術期経口栄養剤の投与である。それぞれの対策の現

状と課題を報告する^{19,20)}。

体組成変化への周術期Eicosapentaenoic acid投与の現状と課題

近年、Surgical Stressを抑制する方法として周術期におけるEicosapentaenoic acid (以下、EPA)の投与が注目されている。EPAは、プロスタグランジンなどの前駆体である ω -3脂肪酸の多価不飽和脂肪酸の一つである。炎症急性期を助長する ω -6系脂肪酸と競合することで、Surgical Stressなどの過剰な反応を抑えることが明らかになってきている。また、EPAの代謝産物であるResolvin EやProstaglandin (PG) D3, PGE3, PGI3, Leukotrien B5などは、直接的に、炎症終息期を促進する脂質メディエーターとして注目されている。 ω -3や ω -6脂肪酸の最初の代謝に関与するPhospholipase A2を阻害するステロイドは、炎症急性期を惹起する ω -6脂肪酸の代謝を抑制することで炎症急性期反応を抑制するが、同時に ω -3脂肪酸の代謝も抑制するため炎症終息期も抑制することになり、炎症持続期間が長期化する可能性がある。また、Prostaglandin阻害作用を持つ非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、 ω -6系脂肪酸の代謝産物であるPGD2やPGE2など炎症を惹起する脂質メディエーターの産生を抑制するが、EPA由来のPGs産生も抑制するため炎症終息期を抑制することになり、炎症持続期間が長期化する可能性がある。ステロイドやNSAIDと異なり、 ω -3系脂肪酸だけを投与すれば、理想的な炎症コントロールが可能となるかもしれない。

Ryanらは、食道癌症例に対して周術期EPA投与の効果を検証する二重盲検ランダム化比較試験を行っている²¹⁾。試験では、53例の切除可能食道癌症例を対象として、カロリー量を同一とした標準的な経腸栄養群 ($n = 25$)とEPA強化経腸栄養群 ($n = 28$)とにランダム割付し、術前5日間経口摂取・術後21日間経腸栄養チューブから投与し、周術期EPA強化経腸栄養剤によって体重/除脂肪体重が維持されるか否かを評価している。検討の結果、術後21日での体重は標準栄養群で-1.8kg、EPA栄養群で-0.9kg、除脂肪体重は標準栄養群で-1.9kg、EPA栄養群で+0.3kgと体重/Lean body massともに、EPA栄養群で維持される傾向にあった。また、EPA栄養群では、Surgical Stressに伴う血中のTNF α やIL-10、IL-8などの濃度も標準栄養群に比べて有意に低くなっていった ($p < 0.05$)。この結果を踏まえて、われわれは、胃全摘の術前/術後にEPA加栄養剤を投与することで、カロリーを補うとともに手術侵襲を抑制することを目的としたPhase III試験を行った²²⁾。治療方法は、周術期に経口栄養剤を使用しないA群と通常の食事に加え術前7日間および術後21日間、プロシユア (600Kcal, 2.2gのEPA含む)による免

疫栄養療法を行うB群の2群にランダム化した。全例が胃全摘およびRoux-en Y再建術を施行した。この研究のPrimary endpointは1か月/3か月での体重減少率、Secondary endpointは1か月/3か月での骨格筋肉の減少率などである。検討の結果、127例（A群：63例、B群：64例）が登録されたが、両群で1例ずつ不適格とされ、125例（A群：62例、B群63例）が解析対象となった。対象症例の年齢の中央値はA群が62歳、B群が63歳。術前体重の中央値はA群が59.55Kg、B群が59.50Kgと差は見られなかった。術前の深達度（T1/T2/T3/T4）の内訳はA群、B群それぞれ16/10/11/23、12/13/12/26であり、また術前リンパ節転移陽性例はA群で21例、B群で23例であり、いずれも両群間に差は見られなかった。B群におけるプロシユア服用の術前・術後でのコンプライアンスの中央値はそれぞれ100%・54%であった。術後1か月目の体重減少率の中央値はA群が8.86%、B群が8.75%、両群間に有意差は見られなかった（ $p=0.82$ ）。術後3か月目での体重減少率の中央値はA群が13.0%、B群が12.9%であり、両群間に有意差は見られなかった（ $p=0.53$ ）。EPA配合栄養剤を周術期に経口投与することは、胃全摘術後の体重減少の抑制に寄与しなかった。Secondary endpointである1か月/3か月での骨格筋肉の減少率でも、術後1か月目の骨格筋肉減少率の中央値はA群が6.74%、B群が6.89%、両群間に有意差は見られなかった（ $p=0.794$ ）。術後3か月目での骨格筋肉減少率の中央値はA群が8.59%、B群が7.77%であり、両群間に有意差は見られなかった（ $p=0.393$ ）。EPA配合栄養剤を周術期に経口投与することは、胃全摘術後の骨格筋肉減少の抑制にも寄与しなかった²³⁾。さらに、本症例群を用いて長期予後への影響を検討すると3年及び5年の生存率はA群では77.8%と76.2%、B群では74.6%と67.8%、有意差を認めなかった（ $p=0.424$ ）。一方で、リンパ節転移陽性群や術前補助化学療法施行群などの進行胃癌症例ではB群で予後の改善傾向がみられた。さらに、前述のRyanらが食道癌症例に対して周術期EPA投与の効果を検証する二重盲検ランダム化比較試験を行っている。食道癌症例に対して周術期EPA投与を退院後1か月まで延長した症例数を増やして、周術期EPA投与の効果を検証する二重盲検ランダム化比較試験を行っている²⁴⁾。試験では、191例の切除可能食道癌症例を対象として、カロリー量を同一とした標準的な経腸栄養群（ $n=94$ ）とEPA強化経腸栄養群（ $n=97$ ）とにランダム割付し、EPAの周術期の投与は術前5日間経口摂取・退院後1か月間経腸栄養チューブから投与した。評価項目は、周術期EPA強化経腸栄養剤によって術後30日の時点での除脂肪体重が維持されるか否かを評価している。検討の結果、術後30日で除脂肪体重は標準栄養群で -3.7kg 、EPA栄養群で -5.6kg とEPA栄養群でも術後の除脂肪体重の抑制はみられなかつ

た。さらに、いずれの時点においても栄養指標や免疫指標において両群間で差はなかった。このため、現状では局所進行胃癌では周術期EPA投与の臨床的意義を再考する余地があり、さらにターゲットをより進行症例を絞った研究開発が必要と考えられる。

周術期体組成変化への低侵襲手術の導入の現状と課題

近年、早期胃癌に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除手術（以下、LADG）は、手術時の出血量の低下・創部の縮小に伴う術後疼痛の軽減などの様々な臨床上のメリットを提供している。LADGがその低侵襲性を生かして、術後の体重減少及び筋肉量の減少を抑制できる可能性がある。そこで、われわれは神奈川県立がんセンター胃食道外科で日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）0912試験に登録した症例群を用いて、LADG群とODG群の術後の炎症反応の推移と術後1週間・1か月・3か月の体重変化及び筋肉量変化を比較し、LADG群で術後体重減少や筋肉量の低下を抑制できるか否かを検討した。JCOG0912試験は、臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験である。まず、LADG群とODG群の術後の炎症反応の推移を示す。対象は、2011年5月から12月にJCOG0912試験に登録し周術期にinterleukin-6（以下、IL-6）などの炎症性マーカーを測定できた26例（ODG群13例、LADG群13例）である²⁵⁾。IL-6は術前及び術後12時間後、その他の炎症マーカーは術前と術後24時間後に測定した。IL-6の推移は、LADG群で術前 1.5pg/dl （ $0.4-5.8$ ）から術後12時間で 53.3pg/dl （ $24.1-217.0$ ）、ODG群で術前 0.8pg/dl （ $0.4-2.5$ ）から術後12時間で 36.3pg/dl （ $14.4-405.0$ ）で、差はなかった（ $p=0.545$ ）。WBCの推移は、LADG群で術前 $5,800\mu\text{L}$ （ $3,800-8,100$ ）から術後24時間で $7,700\mu\text{L}$ （ $4,800-13,200$ ）、ODG群で術前 $4,800\mu\text{L}$ （ $3,200-6,800$ ）から術後24時間で $7,100\mu\text{L}$ （ $3,600-10,100$ ）で、同様に差はなかった（ $p=0.375$ ）。検討の結果、胃癌に対するLADGとODGの術後炎症マーカーの推移はほぼ同等であった。さらに我々は0912試験登録症例数を増やし、LADG群とODG群で術後体重減少や筋肉量の低下率を比較検討した²⁶⁾。体組成は、術前・術後1週間・術後1か月・術後3か月にバイオインピーダンス法を用いて測定した。周術管理は、LADGとODGともに同一の周術期管理プログラムを用いた。検討対象は106例で、51例がLADGに54例がODGに割り付けられた。2群間で患者背景に差はなかった。術後1週間・術後1か月・術後3か月の体重の減少率はLADG群では $-2.7\%・-4.3\%・-5.7\%$ 、ODG群では $-3.0\%・-4.9\%・-5.4\%$ 、いずれの時点においても差はなかった（ $p=$

0.330, 0.166, 0.656). さらに, 術後1週間・術後1か月・術後3か月の筋肉量の減少率もLADG群では-2.7%・-2.9%・-3.0%, ODG群では-2.8%・-4.1%・-2.3%, いずれの時点においても差はなかった ($p=0.610, 0.413, 0.925$). 本検討ではLADGとODGを比較して術後の体重変化および筋肉量変化はほぼ同様の結果であった. このため, 胃癌に対する腹腔鏡下アプローチは術後の体組成変化に対するメリットは少ない可能性が示唆された. 一方で, 進行胃癌領域においては低侵襲手術の導入により周術期の炎症マーカーを抑制できる報告もあり, さらなる検討が必要である²⁷⁾.

運動療法の導入による周術期体組成変化への現状と課題

消化器癌集学的治療に伴う体組成変化の原因の一つとして, 治療に伴う運動能の低下があげられる. このため, 周術期に運動療法を導入し体組成変化への対応が試みられている.

運動療法は, 術前骨格筋量低下症例と術前肥満症例を対象に取り組みがそれぞれ行われている. まず術前骨格筋量低下症例では, 山本らが65歳以上で術前の骨格筋筋肉量減少を認めた胃癌患者22人を対象に, 術前の運動プログラムと栄養サポートプログラムの効果を検証した²⁸⁾. 術前運動プログラムの内容は, ハンドグリップトレーニング, ウォーキング, レジスタンストレーニングが行われた. レジスタンストレーニングは, スクワット, 腕立て伏せ, ひねり腹筋, つま先立ちで片腕と反対側の脚を上げる直立腹筋トレーニングを行った. 術前運動プログラムは, 自宅で入院前日まで行い, 術前運動プログラムの施行期間の中央値は16日であった. 検討の結果, 手指の握力は運動前20.0kg, 運動後21.2kgと有意な改善を認めた ($p=0.022$). さらに, 術前運動プログラム後に4名で骨格筋減少状態が改善した. 一方で, 運動作業速度などは運動前と運動後では同程度であった. Choらは, 胃癌に対して腹腔鏡下またはロボット支援下胃切除術を受けた患者24人を対象に, 胃癌患者専用に開発した術後回復運動プログラム (PREP-GC) の安全性と忍容性を検討した²⁹⁾. この運動プログラムは, 院内運動 (1週間), 自宅運動 (1週間), 体力向上運動 (8週間) の3段階から構成されている. 院内運動は, 胃切除後の可動域を広げるための運動を施行し, また可能な限り歩行訓練を奨励した. 自宅での運動は, 退院後の可動域を改善するための運動プログラムを作成し, 患者自身が行えるように自宅での運動療法を説明した資料を配布した. 運動プログラムは1日2回以上行い, 日々の活動状況を記録した. 体力向上運動期では, 術後の機能改善と筋量減少を目的としたプログラムを実施した. 患者は週3回運動を行っ

た. 8週間のレジスタンス運動は, 4つの期間に分けられた. この研究に登録された24名の患者のうち, 20名がPREP-GCを完了した. 運動プログラムに関連した有害事象はなかった. 本試験における完遂率は79.4%, コンプライアンス率は99.4%であった. PREP-GC終了後, 患者は筋力, 心肺機能, 感情機能, グローバルヘルスステータスの向上を示した. 肥満患者を対象とした周術期の体組成変化への対策としては, 長らが肥満の胃癌患者に対する術前運動プログラムの安全性と有効性を評価した³⁰⁾. トレーニングプログラムは, ストレッチ運動, 有酸素運動, およびレジスタンストレーニングで構成した. 有酸素運動は, 水泳, 自転車エルゴメーター, ダンス, またはジョギングで構成された. これらの運動は少なくとも週に3日行われた. 本研究では, 30kcal/kg/週を運動によるエネルギー消費量と仮定した. レジスタンストレーニングは, 少なくとも週に1回行い, 運動プログラムは4週間続けられた. 研究では, 18名の患者が運動グループに, 54名の患者がコントロールグループにそれぞれ登録され, 運動グループの患者とマッチングされた. 運動プログラム後, 体重・腹囲・BMIは, 4週間のプログラム後運動前より有意に減少した. さらに手術成績を運動群と対照群で比較したところ, 術後合併症の発生において, 腹腔内膿瘍の発生率 (0% vs. 18.5%, $p=0.089$), 吻合部リーク (0% vs. 16.7%, $p=0.125$) も運動群がコントロール群より少なかった. 検討の結果, 術前運動は安全であり, 術後合併症の軽減に有用である可能性が示唆された. 以上から, 周術期の運動療法は安全かつ実行可能であり, 周術期の体組成変化に臨床的影響を与える可能性がある. しかしながら, 周術期の運動療法の臨床的有用性については, ランダム化試験などで明らかにする必要がある.

経口栄養製剤の導入による周術期体組成変化への現状と課題

消化器癌の周術期体組成変化を最小限にするために, 経口栄養製剤を用いた臨床試験が行われてきた. まず畑尾らは, 胃切除術を受けた胃癌患者113人 (経口栄養補助食品 (以下, ONS): 64人, 対照群: 49人) を対象に術後体重減少に対するONSの臨床効果を評価した³¹⁾. ONS群では, 濃厚流動食ANOM® (大塚製薬, 東京) を400kcal/dayで投与し, 退院後12週間までこの療法を継続した. 主要評価項目は術後12週間の体重変化率である. 検討の結果, 体重変化は対照群91.6%, ONS群91.1%であった ($p=0.26$). 術式別では, 幽門側胃切除術症例でも同様の傾向がみられた (対照群: 93.4% vs. ONS群: 94.1%, $p=0.26$) が, 胃全摘術症例においては, ONSは術後体重減少率を改善した (対照群: 85.6% vs. ONS群: 88.5%,

p=0.03)。一方で、骨格筋量減少については胃切除の種類にかかわらず対照群とONS群の間に有意差はなかった。畑尾らの研究では、主要評価項目は満たされなかったが周術期のONSの使用は胃全摘術症例の術後体重減少を抑制させる可能性が示唆された。次に今村らは、胃切除術を受けた胃癌患者112例（経口成分食（以下、ED）群58例、対照群54例）において、EDが術後の体重減少を抑制するか否かを検討した³²⁾。ED群では、エレンタール®（味の素製薬、東京）を300kcal/日で投与し、術後6～8週間まで治療を継続した。主要評価項目は、術後6～8週間における術後体重変化率であった。検討の結果、体重変化は対照群93.4%、ED群95.1%（p=0.047）であった。ED群では有意な改善がみられた。胃全摘術患者でも同様の傾向がみられた（対照群：90.9% vs. ED群：95.0%）。今村らは、周術期のEDの使用は胃切除後の術後体重減少を改善すると結論づけた。一方で、Kongらは胃切除術を受けた中等度から重度の術前栄養不良胃癌患者127人において、ONSが術後体重減少を予防するかどうかを評価した³³⁾。彼らは、術前2週間から術後4週間まで、エンシュア粉末（Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, USA）を500kcal/dayで投与した。患者は対照群（n=62）とONS群（n=65）に分けられた。主要評価項目は術後合併症、副次評価項目は体重変化とした。その結果、術後合併症発生率はONS群29.2%、Control群37.1%であった（p=0.346）。また、体重減少の変化もONS群とControl群ではほぼ同じで、術後5～6週で両群とも92%～94%であった。このことから、周術期のONS使用は手術合併症やBWLを著明に改善しない可能性が示唆された。現在でも、周術期栄養療法の検討は様々な臨床試験が行われており、今後至適な栄養剤の種類や投与量、投与期間のさらなる検討が必要である。

周術期体組成変化のリスク因子の同定

これまでの検討から、胃癌周術期の体組成変化特に骨格筋量の減少は、術後補助化学療法の継続や化学療法の有害事象発現、長期予後に影響する重要な因子の一つである。しかし、周術期の骨格筋量の減少の減少に関与するリスク因子の検討は十分ではない。そこで我々は、胃癌術後の骨格筋量の減少に関与するリスク因子の検討を行った³⁴⁾。対象は、2010年1月から2014年3月までに神奈川県立がんセンターで、胃切除を施行した症例は629例。このうち、①胃腺癌と診断された症例、②胃癌治療ガイドラインに基づくリンパ節郭清を施行した症例、③術前に10%以上の減少を認めない症例、④術前及び術後1か月目に体組成変化を測定できた症例を対象とした。体組成はインピーダンス法で測定し、骨格筋量の減少率（%）は（術前骨格筋量－術後1か月の骨格筋量）/術前

骨格筋量×100で算出した。また、合併症の評価はClavien-Dindo分類を用いて、Grade 2以上を術後合併症とした。検討の結果、485例が検討対象となった。対象の年齢の中央値は67歳、男性が302例/女性が183例、開腹手術が287例/腹腔鏡下手術が198例、手術時間の中央値は270分、出血量の中央値は150mlであった。術後1か月の骨格筋量の減少率の中央値は、4.7%であった。過去の報告などから5%以上の骨格筋量の減少をイベントとして、年齢・性別・手術時間・術中出血量・術式・アプローチ方法・リンパ節郭清度・術後合併症の有無・ASA-PSを調整因子として、単変量・多変量解析を行った。解析の結果、性別（男性 vs. 女性、HR比：1.928、P値：0.001）・術式（胃全摘 vs. 幽門側胃切除、HR比：2.522、P値：0.001）・術後合併症の有無（合併症有 vs. 合併症無、HR比：3.576、P値：0.001）が独立した危険因子となった。今回の検討では、胃癌術後に5%以上の骨格筋量の減少に関与するリスク因子は、男性・胃全摘・術後合併症であった。胃癌術後の体重減少のリスク因子解析においても同様の報告をしており、胃癌術後の体重減少及び骨格筋量減少の抑制には、これらのリスク因子を有する症例への対策が必要と考えられた³⁵⁾。

まとめ

これまでの報告から様々な癌種において周術期の体組成変化は、消化器癌（特に胃癌）の集学的治療の有害事象発現や治療継続性との関連、予後に影響する重要な因子の一つであることがわかってきた。しかしながら、周術期の体組成変化がどのような機序で集学的治療に影響を与えるかは未だ不明な点が多い。さらに、周術期の体組成変化への対策は十分ではなく、リスク因子を有する症例を重点的に今後さらなる治療開発が必要である。

文 献

- 1) Aoyama T: Perioperative body composition changes in the multimodal treatment of gastrointestinal cancer. *Surg Today*, **50**(3): 217-222, 2020. doi: 10.1007/s00595-019-01815-8. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028458.
- 2) Aoyama T, Yoshikawa T, Shirai J, Hayashi T, Ogata T, Cho H, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Ozawa Y, Kitani Y, Wada H, Masuda M, Tsuburaya A: [Comparison of body weight loss in gastrectomy patients who underwent only surgery and those who underwent surgery followed up with S-1 adjuvant chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **39**(12): 1794-1796, 2012. Japanese. PMID: 23267889.

- 3) Aoyama T, Kawabe T, Hirohito F, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, Sato T, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T: Body composition analysis within 1 month after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*, **19**(2): 645–650, 2016. doi: 10.1007/s10120-015-0496-x. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25893261.
- 4) Jensen MB, Houborg KB, Nørager CB, Henriksen MG, Laurberg S: Postoperative changes in fatigue, physical function and body composition: an analysis of the amalgamated data from five randomized trials on patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis*, **13**(5): 588–593, 2011. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02232.x. PMID: 20148922.
- 5) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB: Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*, **13**(11): 3264–3268, 2007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067. PMID: 17545532.
- 6) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB: Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*, **15**(8): 2920–2926, 2009. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2242. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19351764.
- 7) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K: ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, **357**(18): 1810–1820, 2007. doi: 10.1056/NEJMoa072252. Erratum in: *N Engl J Med*, **358**(18): 1977, 2008. PMID: 17978289.
- 8) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH: CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, **379**(9813): 315–321, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22226517.
- 9) Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M: Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, **37**(15): 1296–1304, 2019. doi: 10.1200/JCO.18.01138. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30925125; PMCID: PMC6524985.
- 10) Aoyama T, Yoshikawa T, Shirai J, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, Hasegawa S, Cho H, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Tsuburaya A: Body weight loss after surgery is an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, **20**(6): 2000–2006, 2013. doi: 10.1245/s10434-012-2776-6. Epub 2012 Dec 16. PMID: 23242818.
- 11) Aoyama T, Kawabe T, Fujikawa H, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T: Loss of Lean Body Mass as an Independent Risk Factor for Continuation of S-1 Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, **22**(8): 2560–2566, 2015. doi: 10.1245/s10434-014-4296-z. Epub 2014 Dec 17. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3: S1616. PMID: 25515199.
- 12) Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, Catton JA, Lobo DN: Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr*, **31**(1): 74–77, 2012. doi: 10.1016/j.clnu.2011.08.008. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21875767.
- 13) Yip C, Goh V, Davies A, Gossage J, Mitchell-Hay R, Hynes O, Maisey N, Ross P, Gaya A, Landau DB, Cook GJ, Griffin N, Mason R: Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol*, **24**(5): 998–1005, 2014. doi: 10.1007/s00330-014-3110-4. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24535076.
- 14) Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE: Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*, **107**(6): 931–936, 2012. doi: 10.1038/bjc.2012.350. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22871883; PMCID: PMC3464761.
- 15) Aoyama T, Oba K, Honda M, Sadahiro S, Hamada C, Mayanagi S, Kanda M, Maeda H, Kashiwabara K, Sakamoto J, Saji S, Yoshikawa T: Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. *Cancer Med*, **6**(7): 1573–1580, 2017. doi: 10.1002/cam4.1126. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639738; PMCID: PMC5504309.
- 16) Aoyama T, Murakawa M, Katayama Y, Yamaoku K,

- Kanazawa A, Higuchi A, Shiozawa M, Morimoto M, Yoshikawa T, Yamamoto N, Rino Y, Masuda M, Morinaga S: Impact of postoperative complications on survival and recurrence in pancreatic cancer. *Anticancer Res*, **35**(4): 2401–2409, 2015. PMID: 25862906.
- 17) Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB: Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, **21**(8): 1594–1598, 2010. doi: 10.1093/annonc/mdp605. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089558.
- 18) Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, Ropert S, Delongchamps NB, Zerbib M, Goldwasser F: Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer*, **108**(5): 1034–1041, 2013. doi: 10.1038/bjc.2013.58. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23462722; PMCID: PMC3619075.
- 19) Aoyama T, Nakazono M, Nagasawa S, Segami K: Clinical Impact of a Perioperative Exercise Program for Sarcopenia and Overweight/Obesity Gastric Cancer. *In Vivo*, **35**(2): 707–712, 2021. doi: 10.21873/invivo.12311. PMID: 33622863; PMCID: PMC8045110.
- 20) Aoyama T, Nakazono M, Nagasawa S, Segami K: Clinical Impact of Perioperative Oral Nutritional Treatment for Body Composition Changes in Gastrointestinal Cancer Treatment. *Anticancer Res*, **41**(4): 1727–1732, 2021. doi: 10.21873/anticancer.14937. PMID: 33813376.
- 21) Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Brannelly N, McHugh A, McCormack D, Flood P: Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*, **249**(3): 355–363, 2009. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a4789. PMID: 19247018.
- 22) Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, Takiguchi N, Kawashima Y, Nishikawa K, Sasako M, Aoyama T, Honda M, Sato T, Nunobe S, Yoshikawa T: Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*, **104**(4): 377–383, 2017. doi: 10.1002/bjs.10417. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28072447.
- 23) Aoyama T, Yoshikawa T, Ida S, Cho H, Sakamaki K, Ito Y, Fujitani K, Takiguchi N, Kawashima Y, Nishikawa K, Oshima T, Nunobe S, Hiki N: Effects of perioperative Eicosapentaenoic acid-enriched oral nutritional supplement on lean body mass after total gastrectomy for gastric cancer. *J Cancer*, **10**(5): 1070–1076, 2019. doi: 10.7150/jca.29632. PMID: 30854113; PMCID: PMC6400678.
- 24) Healy LA, Ryan A, Doyle SL, Ní Bhuachalla ÉB, Cushen S, Segurado R, Murphy T, Ravi N, Donohoe CL, Reynolds JV: Does Prolonged Enteral Feeding With Supplemental Omega-3 Fatty Acids Impact on Recovery Post-esophagectomy: Results of a Randomized Double-Blind Trial. *Ann Surg*, **266**(5): 720–728, 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002390. PMID: 28742713.
- 25) Aoyama T, Yoshikawa T, Hayashi T, Hasegawa S, Tsuchida K, Yamada T, Cho H, Ogata T, Fujikawa H, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Masuda M: Randomized comparison of surgical stress and the nutritional status between laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, **21**(6): 1983–1990, 2014. doi: 10.1245/s10434-014-3509-9. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24499830.
- 26) Aoyama T, Sato T, Hayashi T, Yamada T, Cho H, Ogata T, Oba K, Yoshikawa T: Does a laparoscopic approach attenuate the body weight loss and lean body mass loss observed in open distal gastrectomy for gastric cancer ? a single-institution exploratory analysis of the JCOG 0912 phase III trial. *Gastric Cancer*, **21**(2): 345–352, 2018. doi: 10.1007/s10120-017-0735-4. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623524.
- 27) Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A, Bandoh T, Aramaki M, Kitano S: Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy. *Arch Surg*, **135**(7): 806–810, 2000. doi: 10.1001/archsurg.135.7.806. PMID: 10896374.
- 28) Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A, Ikeda M, Nakamori S, Sekimoto M, Fujitani K, Tsujinaka T: Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, **20**(5): 913–918, 2017. doi: 10.1007/s10120-016-0683-4. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28032232.
- 29) Cho I, Son Y, Song S, Bae YJ, Kim YN, Kim HI, Lee DT, Hyung WJ: Feasibility and Effects of a Postoperative Recovery Exercise Program Developed Specifically for Gastric Cancer Patients (PREP-GC) Undergoing Minimally Invasive Gastrectomy. *J Gastric Cancer*, **18**(2): 118–133, 2018. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e12. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29984062; PMCID: PMC6026706.
- 30) Cho H, Yoshikawa T, Oba MS, Hirabayashi N, Shirai J, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Oba K, Morita S, Sakamoto J, Tsuburaya A: Matched pair analysis to examine the effects of a planned preoperative exercise program in early gastric cancer patients with metabolic

- syndrome to reduce operative risk: the Adjuvant Exercise for General Elective Surgery (AEGES) study group. *Ann Surg Oncol*, **21**(6): 2044–2050, 2014. doi: 10.1245/s10434-013-3394-7. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24671637.
- 31) Hatao F, Chen KY, Wu JM, Wang MY, Aikou S, Onoyama H, Shimizu N, Fukatsu K, Seto Y, Lin MT: Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*, **402**(2): 203–211, 2017. doi: 10.1007/s00423-016-1527-8. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27807617.
- 32) Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Kimura Y, Tamura S, Kawabata R, Kawada J, Fujiwara Y, Kawase T, Fukui J, Takagi M, Takeno A, Shimokawa T: Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*, **23**(9): 2928–2935, 2016. doi: 10.1245/s10434-016-5221-4. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084538.
- 33) Kong SH, Lee HJ, Na JR, Kim WG, Han DS, Park SH, Hong H, Choi Y, Ahn HS, Suh YS, Yang HK: Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. *Surgery*, **164**(6): 1263–1270, 2018. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.017. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30055788.
- 34) Aoyama T, Sato T, Segami K, Maezawa Y, Kano K, Kawabe T, Fujikawa H, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T: Risk Factors for the Loss of Lean Body Mass After Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, **23**(6): 1963–1970, 2016. doi: 10.1245/s10434-015-5080-4. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26762272.
- 35) Segami K, Aoyama T, Kano K, Maezawa Y, Nakajima T, Ikeda K, Sato T, Fujikawa H, Hayashi T, Yamada T, Oshima T, Yukawa N, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T: Risk factors for severe weight loss at 1 month after gastrectomy for gastric cancer. *Asian J Surg*, **41**(4): 349–355, 2018. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.02.005. Epub 2017 May 22. PMID: 28545783.

Abstract

PERIOPERATIVE BODY COMPOSITION CHANGES DURING MULTIMODAL TREATMENT OF GASTROINTESTINAL CANCER

Toru AOYAMA

Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

Surgical resection and perioperative adjuvant treatment are widely accepted as standard treatment for gastrointestinal cancer. Body composition changes, such as weight loss and skeletal muscle loss, are unavoidable during gastrointestinal cancer surgery and adjuvant treatment. Some studies have demonstrated that perioperative body composition changes affect multimodal treatment in gastrointestinal cancer. This review summarizes the background, current status, and future perspectives of perioperative body composition changes during multimodal treatment in gastrointestinal cancer. Recent studies demonstrated the body composition changes observed from the early period after surgery and during adjuvant treatment. Furthermore, the body composition changes might affect adjuvant chemotherapy toxicity after surgery and postoperative complications after neoadjuvant treatment. The mechanisms of body composition changes during multimodal therapy are multifactorial, with systemic inflammation, reduced nutrient intake, and physical inactivity. Several approaches have been used to evaluate the body composition changes, especially skeletal muscle maintenance, during multimodal therapy. Although the optimal approach for dealing with the body composition changes is unclear, recent studies have suggested that multiple approaches are necessary, rather than a single approach for the perioperative body composition changes in gastrointestinal cancer.