

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16374

研究課題名（和文）食道がん術後サルコペニア予防の為に栄養・運動療法による介入臨床試験

研究課題名（英文）Exploratory prospective study on the relationship between postoperative sarcopenia and physical activity in patients with esophageal carcinoma

研究代表者

真柳 修平（Mayanagi, Shuhei）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：10530230

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000 円

研究成果の概要（和文）：食道癌手術患者において、退院直後に中等度以上の活動量が減少する傾向があり、退院直後の活動量と術後6ヶ月の筋肉量に強い相関が認められた。さらに、術後の活動量低下の関連因子として術前の低栄養状態、術後合併症、長期入院が独立した因子として認められ、このようなリスク因子を持つ患者への多面的な治療介入の必要性が示唆された。単純な筋肉量のみならず身体機能としての活動量の重要性を確認し、サルコペニアの有効な予防手段の構築に寄与する結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌は他の消化管癌と比較して予後が悪く、またその手術侵襲も大きい。周術期の筋肉量減少と癌の長期予後の関連を示す報告は多いが、サルコペニアのもう一つの重要な側面である身体機能低下に関する研究はこれまで行われていなかった。本研究で食道癌手術が日常生活の活動量に及ぼす影響、筋肉量と活動度の関連、さらには活動量低下の予測因子が明らかとなり、サルコペニアの予防に向けた治療介入のための重要な基礎データとなった。

研究成果の概要（英文）：Perioperative skeletal muscle loss in patients with esophageal cancer is considered as a poor prognostic factor. However, the actual perioperative change in physical function as an important index of sarcopenia has been unclear. This study revealed a decreased activity in patients who underwent esophagectomy for esophageal cancer immediately after discharge as well as a strong correlation between the activity and skeletal muscle loss. In addition, preoperative malnutrition, postoperative complications, and long-term hospitalization are recognized as independent factors associated with postoperative decrease in daily activity. Multifaceted interventions, including nutritional and physical therapies for patients with these risk factors, are essential. This study suggests the importance of not only skeletal muscle change but also physical activity as a physical function index for sarcopenia, thereby contributing to the development of effective preventive measures for sarcopenia.

研究分野：生物系 医歯薬学 外科系臨床医学 消化器外科学

キーワード：食道癌 サルコペニア 活動量

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

元来サルコペニアは加齢に伴う筋肉量減少を表す病態(狭義のサルコペニア, 一次性サルコペニア)として提唱された概念であるが, 近年は加齢のみならず, 様々な原因から引き起こされる“進行性および全身性の骨格筋量減少と筋力の低下を特徴とする症候群(二次性サルコペニアを含む広義のサルコペニア)”として確立された。その代表的要因として悪性腫瘍が挙げられるが, 中でも食道癌は腫瘍局在の特性上, 消化管の通過障害による経口摂取不良をきたすことでサルコペニアを生じ易い。食道癌術後のサルコペニアは, 患者の生活の質 quality of life (QOL) に直結するとともに, その進行を予防することが生存期間の延長と癌の再発予防に寄与する可能性がある。それらの関連性を明らかにすると同時に, 適切な栄養療法・運動療法などの支持療法の開発が急務である。

## 2. 研究の目的

食道癌における周術期の活動量に関する過去の報告は少なく, 術後サルコペニアが与える影響は未だ不透明な部分が多い。本研究計画の目的は, 食道癌根治手術患者の術前から術後外来通院時の長期間に渡る日常活動量を詳細に測定することで, 術後サルコペニアが与える影響を探索的に明らかにすることである。さらには, 術後サルコペニアの抑制による QOL 向上, 生命予後の改善を検証する介入研究を立案することを次なる目的とする。これらを達成するに当たり, 次の2項目を主旨とした。

- (1) 活動量計を用いて食道癌患者の治療前・治療後の日常活動量 (METs) を詳細に測定することで, その実態を把握する。
- (2) 食道癌術後サルコペニアが与える副次的項目 (癌再発, 合併症, 栄養指標, 血清サイトカインなど) について探索的に評価を行う。

## 3. 研究の方法

- (1) 食道癌根治手術患者を対象とした。ただし, 根治的な食道切除を予定している患者であれば, 術式 (内視鏡手術の有無), 術前化学療法の有無, 再建臓器や再建経路などは問わない。
- (2) サルコペニアの評価は術前, 術後の CT による身体画像イメージ法を用いて行った。評価のタイミングは, 治療前, 術前化学療法施行後 (術前化学療法を行う場合のみ), 術後 4~6 ヶ月の外来受診時の3回 (もしくは2回) のタイミングで行った。
- (3) 日常活動量の評価は「活動量計 (HJA-750C Active style Pro)」を用いて行った。評価のタイミングは, 治療前, 化学療法施行後 (術前化学療法を行う場合のみ), 退院直後, 術後 4~6 ヶ月の CT フォローアップ時の4回 (もしくは3回) とした。各評価のタイミングで活動量計を用いて2週間, 睡眠時間帯, 入浴などの水中活動時間帯以外は活動量計を装着する。1日10時間以上装着して記録された日の活動量データのみを有効なデータとして採用し, 最低でも4日間以上集積した値を平均して評価を行った。
- (4) 継続的な日常活動量の測定に加え, 以下の項目について経時的な評価を行った。項目 については活動量の評価と同じ時期に実施した。項目 については初診時と退院後 4~6 ヶ月後に実施した。

《項目 : 骨格筋量, 身長, 体重, 体組成, 栄養指標 (総タンパク, アルブミン, コリンエステラーゼ, 総コレステロール, プレアルブミン), 炎症指標 (白血球 (分画含む), CRP), 血清サイトカイン (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF)》

《項目 : 癌の Stage (術前・術後), 癌再発, 合併症》

## 4. 研究成果

### (1) 解析対象・患者背景

2018年10月から2020年2月にかけて食道癌に対して根治的食道切除術を予定している患者27人を登録し, 術前(A)・退院直後(B)・術後6ヶ月(C)の3時点における追跡調査を行った (各 Figure では(A), (B), (C)と表記)。このうち登録後の治療方針変更(1例), 10週以上の長期入院(4例), 追跡期間中の死亡(2例), 患者希望による中止(1例)を除く19例が解析対象となった。

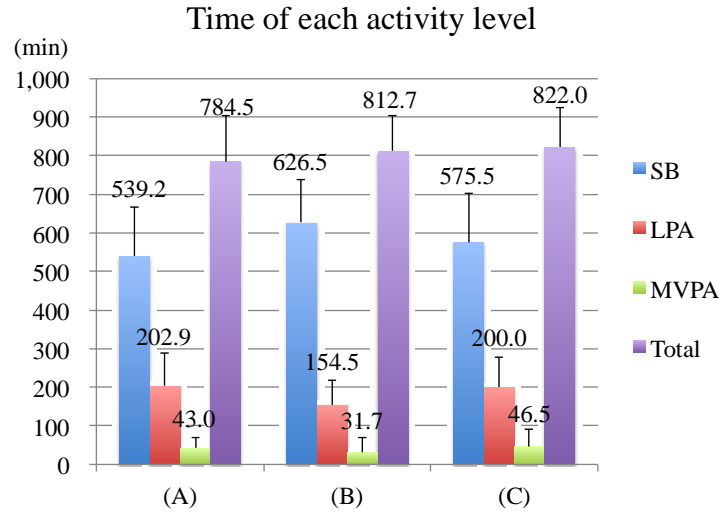
### (2) 食道癌患者の活動量・筋肉量の推移

活動度は1.5 METs 未満を Sedentary behavior (SB), 1.5 METs 以上 3.0 METs 未満を Low-intensity physical activity (LPA), 3.0 METs 以上を Moderate to vigorous physical activity (MVPA)と定義して評価を行った。本分類に基づく活動量の周術期の推移について, 1日あたりのSB, LPA, MVPAの実測時間と1日における割合の集団平均値を Fig. 1 (a)(b)に示す。また, 全症例の活動時間の推移を Fig. 2に示す。1日あたりの全活動時間は周術期を通して維持されているが, 退院直後にLPA・MVPAが減少し, SBが増加する傾向が認められた。一方, 術後6ヶ月時点におけるLPA・MVPAは概ね術前の値まで改善している結果であった。しかしながら, 各活動度の推移を症例毎に確認すると, 退院直後から術後6ヶ月まで大きくばらつきがあることが分かる。

周術期の筋肉量は CT 画像から計測された第3腰椎中間位の高さにおける総骨格筋横断面積

(Total muscle cross-sectional area (TMCA))を用いて評価し、筋肉量に基づくサルコペニアの基準は Skeletal muscle index (SMI) ( $TMCA(cm^2) \div 身長(m)^2$ )を用いた。CT 画像から算出された周術期の筋肉量変化を Fig. 3 (a)、体組成計(生体電気インピーダンス法)で測定された全身、体幹、上肢、下肢の筋肉量変化を Fig. 3 (b)に示す。いずれの結果も活動量の推移とは異なり、筋肉量は術後 6 ヶ月まで継続的に減少し続ける結果となった。

Fig.1 (a)



(b)

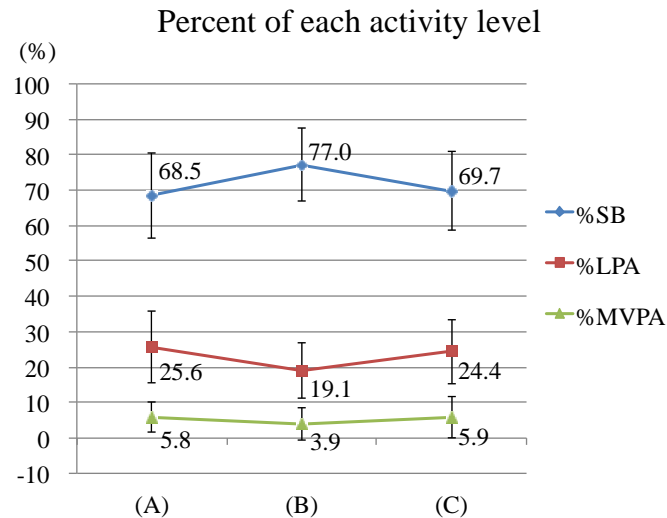


Fig. 2

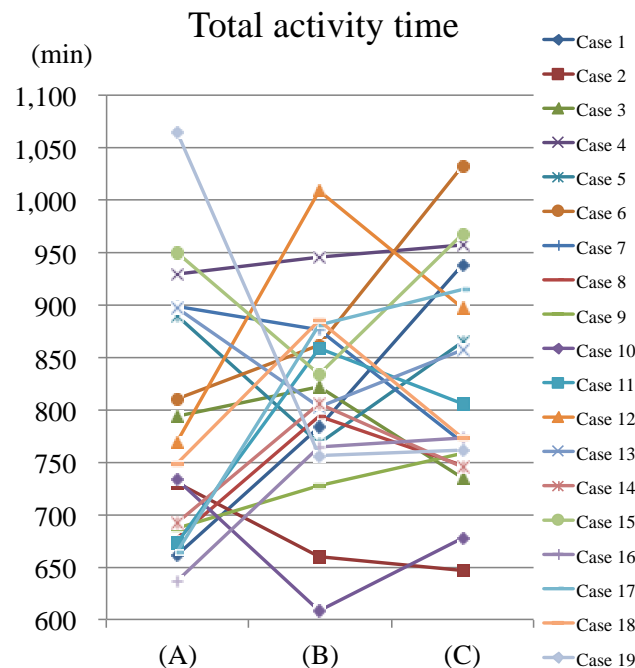
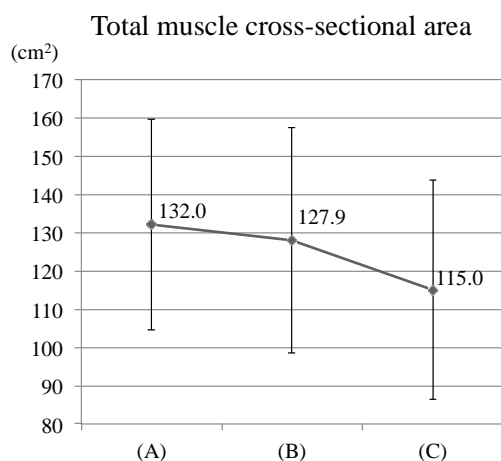
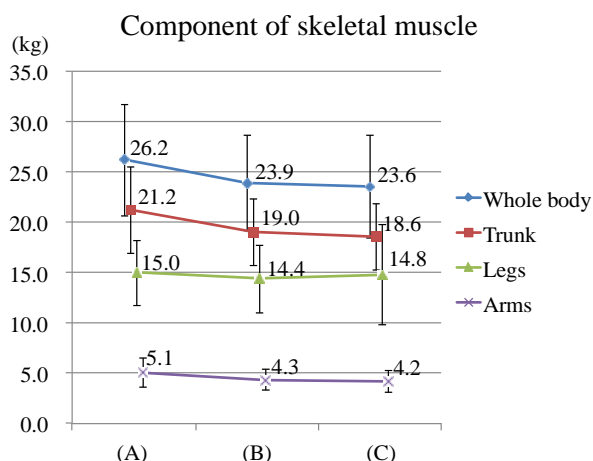


Fig. 3 (a)



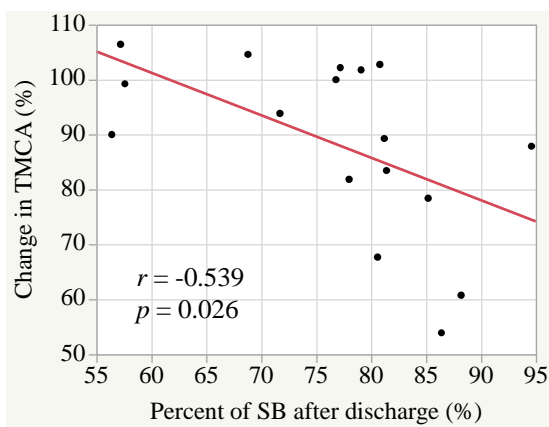
(b)



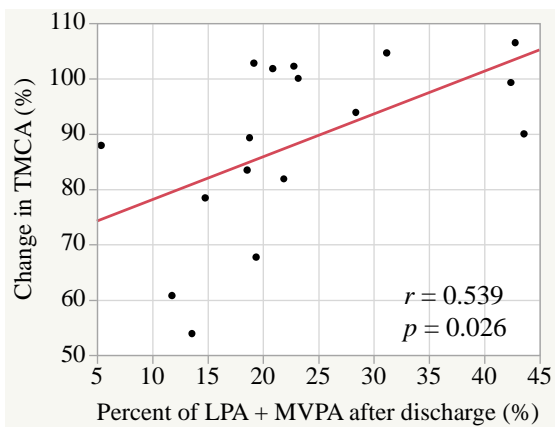
### (3) 退院直後の活動量と術後 6 ヶ月時点の筋肉量の相関

退院直後に活動量が低下する傾向にあることから、退院直後の活動量と術後 6 ヶ月の筋肉量の関連を検討した(2 例は 2020 年 5 月時点で術後 6 ヶ月の CT 検査が未実施であり、17 例で中間解析を実施)。Fig. 4 (a)(b)に退院直後の SB および LPA+MVPA の割合と術前～術後 6 ヶ月の TMCA の変化率の相関を示した。退院直後の活動量は術後 6 ヶ月の筋肉量と強い相関を示しており、SB の割合が多い症例で TMCA の減少率が大きく、LPA+MVPA の時間・割合が多い症例で TMCA が維持されている可能性が示唆された。また、多くの症例が術前から術後 6 ヶ月にかけて TMCA の減少を認める中、退院直後の LPA+MVPA が増加した症例はいずれも術前の TMCA が維持(増加)されていた。

Fig. 4 (a)



(b)



### (4) 術後 6 ヶ月の活動量に対する関連因子の検討

術後 6 ヶ月時点の活動量における LPA+MVPA の割合に対する関連因子の検討を行った(Table)。Step-wise AIC 法により抽出された 5 因子による重回帰分析の結果、男性、術後反回神経麻痺、術後入院日数が独立した負の関連因子であり、術前 Albumin 値が独立した正の関連因子として抽出された。

### (5) 小括

食道癌は術後の再発サーベイランスのため CT 画像によるフォローアップを行うことが通常であり、身体画像イメージ法による筋肉量測定から、食道癌手術における周術期のサルコペニアが予後不良因子であることが多くの論文で報告されてきた。しかしながら、元来サルコペニアは筋肉量減少と身体機能低下の 2 つの側面を持ち合わせる病態として定義されており、食道癌手術が身体機能、特に日常活動度に対してどのような影響を与えるかは未だ説明されていなかった。さらに、サルコペニアと癌の長期予後の関連が指摘される中で、サルコペニアの予防に対する治療介入が急務となっている。

本研究において、活動量計を用いて詳細な日常活動量を測定することにより、退院直後に LPA および MVPA の時間・割合がそれぞれ低下し、SB の時間・割合が増加する傾向にあることが新たに明らかとなった。一方、筋肉量(TMCA)は術後 6 ヶ月時点でも継続的に減少しているが、日

常活動量における LPA・MVPA の平均値は、術後 6 ヶ月時点で概ね術前の値まで回復するという結果であった。個々の症例を見ると、SB や LPA+MVPA の推移にはばらつきが大きく、6 ヶ月後も術前の活動度を下回る症例が半数以上を占めている。

さらに、本研究では退院直後の活動量と術後 6 ヶ月の筋肉量変化率に強い相関が認められ、退院直後に SB が多く、LPA+MVPA が少ない症例は、術後 6 ヶ月時点で筋肉量の減少がより著しくなる傾向が示唆された。実際に、退院直後に術前よりも LPA+MVPA の時間が増加した症例は術後 6 ヶ月の TMCA 変化率を 100%以上に維持出来ている。このように活動量と筋肉量は密接に関連しており、サルコペニアの予防においては筋肉量のみならず活動量の評価も重要であると言える。本研究における症例数は多くはないが、術後 6 ヶ月における活動量低下(LPA+MVPA の割合の低下)に対する関連因子を重回帰分析により検討すると、前述の 4 項目が独立した因子として抽出された。この結果は日常診療の観点からも矛盾せず、術前の栄養状態の指標としての Albumin 値、術後反回神経麻痺による経口摂取障害や誤嚥による炎症の遷延、入院の長期化による体力・筋力低下などが増悪因子として関与していることが示唆される。サルコペニアは複数の要因により引き起こされる全身性の症候群として捉えられており、活動量・筋肉量の改善には、栄養的側面や理学療法など、多面的な介入を積極的に行うことが重要であると考えられる。またこれらのような症例に対してより重点的な治療介入を行うことで、周術期のサルコペニアを効率的に予防出来ると考えられる。

今後は本研究結果をもとに、周術期の活動量を指標としたリハビリテーションプログラムの立案をはじめ、サルコペニアの予防に向けた前向き介入試験を行う予定である。

Table

	Step-wise AIC method		Multiple regression analysis		
	F	p-value	t	p-value	95%CI
Age	0.057	0.816			
Male	31.470	<0.001	-5.61	<0.001	-24.543 - -10.896
Body mass index	0.913	0.358			
Ex-smoker	1.515	0.242			
Pulmonary history	2.355	0.151			
Preoperative albumin	36.202	<0.001	6.02	<0.001	11.709 - 24.828
Preoperative hemoglobin	0.004	0.948			
Preoperative CRP	0.071	0.794			
FEV 1.0%	<0.001	0.994			
% VC	1.132	0.308			
Preoperative sarcopenia based on SMI	1.026	0.331			
Thoracoscopic surgery	0.149	0.706			
Operating time	1.095	0.316			
Blood loss	0.296	0.596			
Postoperative pneumonia	0.130	0.760			
Anastomotic leakage	0.098	0.759			
Recurrent nerve palsy	11.176	0.480	-3.34	0.005	-8.794 - -1.890
Postoperative hospital stay	8.735	0.011	-2.96	0.011	-0.536 - -0.083
pStage 2	0.528	0.480	-0.73	0.480	-5.244 - 2.605

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----