

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24500870

研究課題名(和文) 肺癌放射線化学療法の補助療法としての筋電気刺激トレーニングの効果検証

研究課題名(英文) Effects of electrical muscle stimulation against acute adverse effect and cancer cachexia during non-small cell lung cancer chemo-radiotherapy

研究代表者

斉藤 アンネ優子 (SAITO, Anneyuko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30348916

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：非小細胞肺癌で化学放射線療法予定の患者を筋肉電気刺激群(EG)と対照群(CG)に振り分けた。患者は両側の大腿四頭筋の筋電気刺激を化学放射線療法期間中毎日行った。EGでは筋電気刺激のレベルを耐えられる範囲内で上げてよく、CGでは、筋肉に刺激が生じないレベルに維持することとした。大腿四頭筋厚(QT)と大腿周囲径(CT)を、全治療の開始前と終了後に測定し、毎週採血を行った。27人が研究に参加した(EG, 20; CG, 7)。CGでは、全例でQT、CTが減少したが、EGでは、これが増大した患者もおり、この違いは統計的に有意であった。有意差を持って、EGで治療期間中の血清アルブミン値の減少が少なかった。

研究成果の概要(英文)：We assigned non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving concomitant chemo-radiotherapy (CCRT) to either electrical muscle stimulation (EMS) group (EG) or control group (CG). The quadriceps muscle of both legs were stimulated using EMS, every day through the whole CCRT period. For EG, patients were allowed to raise the electrical current but for CG patient, electrical current has to be kept at the level where no muscle contraction was visible or palpable. Quadriceps muscle thickness (QT), circumference of the thigh (CT) were measured before start and after completion of whole CCRT. Weekly blood sampling was performed. Out of the eligible patients, 27 agreed to participate (EG, 20; CG, 7). In CG all patients' QT and CT size reduced during CCRT but in EG there were some patients where the size even increased. This difference was statistically significant. Statically significantly fewer serum albumin loss was observed in EG.

研究分野：放射線治療

キーワード：非小細胞肺癌 化学放射線療法 筋電気刺激トレーニング 悪液質 急性期有害事象 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

癌の死亡数第1位は肺癌であり、年間30万人以上が肺癌で死亡している。肺癌の死亡率が高い理由は様々だが、主なものとしては、初診時7割程が手術困難な病期III期以上(5年生存率: IIIa期20-25%、IIIb期7-9%)が挙げられる。

肺癌の根治を目指した治療は、抗癌剤療法と放射線療法を同時に行う化学放射線療法である。

がん患者は、体重が減少する。これはがん悪液質によるものである。筋肉量が減り、全身状態が悪化する。化学放射線療法を行うと有害事象(放射線による食道の障害強い咽頭炎、食道炎)による疼痛や、抗がん剤による悪心、嘔吐などで食事摂取が困難となり、悪液質は急速に進行する。

これを食事療法で改善する試みは行われているが、効果は低い¹。

筋肉トレーニングが、放射線治療による有害事象を減らすことが報告されている²。さらに、筋肉トレーニングによる、免疫力上昇は知られており、そのメカニズムとしては以下が挙げられている。

- 筋肉量増加による体温上昇がもたらす免疫力の増強³
- 筋肉トレーニングによる成長ホルモンの分泌誘発⁴がもたらす免疫力上昇効果^{5,6}

しかし、癌治療中患者が皆運動ができるような体力を有しているわけではない。むしろ、全身状態の悪い患者の方が多いのが現状である。特に、肺癌化学放射線療法中の患者では、運動が行えるような全身状態の患者は非常に限定される。主な理由は以下である。

- 急性期有害事象のため、運動どころか、日常の動作にも苦痛を伴う場合が多い
- 肺癌の呼吸器系が侵されるという特性、

さらには、長期喫煙者が罹患する疾患のため、慢性閉塞性肺疾患を合併例も多く、日常生活も酸素吸入が必要なレベルの患者も多い。

筋肉の電気刺激トレーニングの臨床応用は、1960年代、ソビエトの運動選手のトレーニングに始まり、その後、世界に広まった。現在は、整形手術後のリハビリテーション、廃用症候群の予防、トレーニング目的、美容目的など、広く使われている。肺癌化学放射線療法中の運動困難な患者に対し、運動療法の代替療法になりえるのではないかと思われ、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

肺癌の化学放射線療法に筋肉の電気刺激トレーニングを併用することで、本来ならば、化学放射線療法により増悪することが予想される、癌悪液質の増悪の緩和や、化学放射線療法の急性期-亜急性期有害事象の軽減が図れるかを検討すること

3. 研究の方法

非小細胞肺癌で化学放射線療法予定の患者に当研究について説明し、文章により同意を得た。同意を得た患者を筋肉電気刺激群と対照群に振り分けた。どちらの群も両側の大腿四頭筋の筋電気刺激トレーニングを化学放射線療法期間中、1日2回朝夕、18分ずつ、毎日行った。ただし、筋肉の電気刺激トレーニング群では筋電気刺激のレベルを、被験者が耐えられる範囲内で上げられるだけあげてよく、対照群では、筋肉に刺激が生じないレベルに維持してもらうこととした。

全化学放射線療法の開始前と全化学放射線療法の終了後に、体重、大腿四頭筋厚、大腿周囲径、筋力テスト、QOLを計測するアンケートなどのデータを採取し、前後で比

較した。また、化学放射線療法の期間中は、週に1回採血(成長ホルモン、NK活性、IL6、高感度TNF、好中球殺菌能、好中球貪食能、血算、血清アルブミン)を行った。さらに、化学放射線療法開始から、治療終了後数週間の時期に生じる急性期有害事象(放射線性食道炎、放射線性皮膚炎)、化学放射線療法終了後、3ヶ月から半年の頃に生じる放射線性肺臓炎の程度も記録し、2群間でその結果を比較した。

4. 研究成果

当施設の倫理委員会の承認を受けて、研究を開始した。

27人が研究に参加した(筋肉電気刺激群, 20; 対照群, 7)。化学放射線療法期間は、中央値43日, 41-48日であった。

男女比は、筋肉電気刺激群が17:3、対照群が6:1であった。年齢は、筋肉電気刺激群の中央値が66(58-86)歳、対照群の中央値が66(57-72)歳であった。病期は、筋肉電気刺激群において1期が3人、2期が2人、3期が13人、4期が2人であり、対照群において2期が2人、3期が5人であった。併用抗がん剤は、筋肉電気刺激群において、カルボプラチンとパクリタクセルを併用したのが15人、TS-1を併用したのが5人であり、対照群においてカルボプラチンとパクリタクセルを併用したのが5人、カルボプラチン単剤を併用したのが1人、シスプラチンとパクリタクセルを併用したのが、1人であった。

男女比、年齢、病期、併用抗がん剤において、2群間で明らかな偏りは認められなかった。

化学放射線療法前後で比較した結果、体重、筋力テストの成績、QOLアンケートの成績の変化については、2群間で明らかな差は認められなかった。しかし、大腿四頭筋厚、大腿周囲径においては、対照群では、全例で化学放射線療法前のデータと比較して、サイズが縮小していたのに対し、筋肉

電気刺激群では、これが増大した患者もあり、この違いは統計学的に有意であった。化学放射線療法を行うと、悪液質が急激に増悪し、筋肉量が減少する患者が多い。大腿四頭筋は体の中で最も大きな筋肉であり、これを測定する大腿四頭筋厚、大腿周囲径は、患者の筋肉量の状態を示している指標の一つである。

化学放射線療法の急性期-亜急性期有害事象の程度に関しては、明らかな差は認められなかった。

採血データにおいては、2群間で差が見られたのは、血清アルブミンのみであり、これに関しては、治療期間中の血清アルブミン値の減少が筋肉電気刺激群で有意に少なかった。血清アルブミンは、体の栄養状態を表す指標である。

以上より、化学放射線療法に筋肉の電気刺激トレーニングを併用することにより、大腿四頭筋の縮小が阻止でき、血清アルブミンの減少が食い止められる可能性があると思われ、これは悪液質の増悪を緩和しているサインの可能性があったと思われた。

ただし、現状では、まだ対照群の症例数が少なく、対照群の症例数が、筋肉電気刺激群と同等になった段階での再検討が必要である。

現在、対照群症例の登録は続いており、平成29年度内に登録が終了する見込みである。

本研究の開始後、ウエイトトレーニング⁷の併用で、悪液質の進行や化学放射線療法の急性期有害事象が軽減できたという報告が出ている。このような研究で一番問題となるのは、化学放射線療法の重篤な有害事象の中、いかに被験者達にトレーニングを継続させるかである。同研究では、行動療法の手法を組み合わせ、なんとかトレーニングの継続に成功している。

本研究の場合、筋肉の電気刺激トレーニン

グは大腿四頭筋の決められた部位にテープを貼ってスイッチを入れるだけであり、行動療法などを駆使して、苦しんでいる患者に無理やりトレーニングを強要するようなものではない。そういった意味でも、本トレーニング法は、非常に有益な方法と思われる。

<引用文献>

1. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, Hayes DN, Zeisel S, Shores C. *Head Neck*. 2007 Apr;29(4):401-11.
2. Exercise-induced proteolysis of bone marrow cells following exposure to radiation. De Lisio M, et al. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011 36(1):80-7.
3. Long-term exercise training selectively alters serum cytokines involved in fever. Rowsey PJ, et al. *Biol Res Nurs*. 2009 10(4):374-80.
4. Endocrine responses during overnight recovery from exercise: implications for nutrition and relationships with muscle protein synthesis. Betts JA, et al. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011 21(5):398-409.
5. In vitro activation of neutrophils of the aged by recombinant human growth hormone. Wiedermann CJ, et al. *J*

Infect Dis. 1991 164(5):1017-20.

6. Growth hormone inhibits tumor metastasis. Torosian MH, et al. *Cancer*. 1991 67(9):2280-3.
7. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, Johnson K, Fortier A, Arun B, Wei Q, Kirschbaum C, Haddad R, Morris GS, Scheetz J, Chaoul A, Cohen L. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1058-65.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1件)

Natsume T, Ozaki H, Saito AI, Abe T, Naito H, Effects of Electrostimulation with Blood Flow Restriction on Muscle Size and Strength. *Med Sci Sports Exerc*. 査読有、2015、2621-7.
doi:10.1249/MSS.0000000000000722

[学会発表](計 2件)

Anneyuko I Saito, Tatsuya Inoue, Toshiharu Natsume, Keisuke Sasai and Hisashi Naito. Effects of electrical muscle stimulation against Acute Adverse Effect and Cancer Cachexia during Lung Cancer Chemo-radiotherapy
第76回日本医学放射線学会総会
2017年4月

棗寿喜、尾崎隼朗、渡辺圭佑、内藤久士。受動的な膝関節運動及び筋収縮と血流制限の組み合わせが大腿四頭筋の発揮筋力に及ぼす影響。第26回日本トレーニング科学会大会 2013年11月

〔図書〕(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等
特になし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

齋藤アンネ優子 (SAITO, Anneyuko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30348916

(2)研究分担者

内藤久士 (NAITO, Hisashi)

順天堂大学・大学院スポーツ研究科・教授

研究者番号：70188861