様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月　 ３ 日現在

機関番号：１７３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｋ１６４２８

研究課題名（和文）術前リハビリテーション介入によるフレイル合併肺切除術患者の機能的予後改善の試み

研究課題名（英文）Attempt to improve the functional prognosis of patients with pulmonary resection with flail by preoperative rehabilitation intervention

研究代表者
柳田　頼英（YANAGITA, Yorihide）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（保健学科）・客員研究員

研究者番号：６０７７１７１４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：わが国では「フレイル(虚弱)」が大きな医学的・社会的問題となっているが、フレイルが肺癌による肺切除術の経過に与える影響についての報告は非常に少ない。今回、肺癌肺切除患者におけるフレイル合併症例の割合、ならびに術後経過にフレイルが与える影響を検討した。
対象は聖隷三方原病院において肺切除術を施行した肺癌患者105例(67.3±8.5歳、男性61名)。フレイル合併例は全体の10.5%を占め、プレフレイルを含めると全体の44.7%であった。フレイル群は統計学的に有意に年齢が高く，術前筋力および6分間歩行距離で低値を示した。一方で、術後における在院日数、合併症発症率には有意差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の特色は，肺切除術後患者における術後経過に及ぼすフレイルの影響を明確にするとともに，リハビリテーション介入を施行し，術後経過への影響を検討することである．これらは国内外の報告をみてもまだ検討されていない点であり，独創的な研究であると言える．一方で，術前フレイル因子は肺切除術の術後経過に影響を与えなかった．多くの緊急手術や大きい外科的侵襲を伴う心臓血管外科手術と比較して，呼吸器外科手術では外科的侵襲は小さく，リスクの高い患者は手術を回避することが今回の結果に影響していると考えられた．今後の手術適応患者選定に寄与すると思われる．

研究成果の概要（英文）：Frailty has become a major medical and social problem in Japan. There are few reports about the effect of flail on the course of lung resection due to lung cancer. We examined the proportion of cases with flail in lung resection patients for lung cancer and the effect of flail on postoperative course.
The subjects were 105 lung cancer patients who underwent lung resection in Seirei Mikatabara Hospital. The combined cases of flail accounted for 10.5% of the total, and 44.7% of the total including pre-frail. The frail group was statistically significantly older and showed lower pre-operative muscle strength and 6-minute walking distance. On the other hand, there was no significant difference in postoperative rehabilitation period, length of hospital stay and complication rate.

研究分野：理学療法学

キーワード：非小細胞肺癌　リハビリテーション　肺切除術　フレイル　高齢者

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

１．研究開始当初の背景

厚生労働省の平成26 年人口動態統計によると，本邦で最も多い死因は悪性新生物で，年々上昇傾向にある．またその部位別では，肺癌が男性で第1 位，女性では第2 位となっており，今後さらなる肺癌患者数の増加が予測されている．肺癌に対する治療は，病巣のある肺葉を切除する肺切除術が根治的な治療法であり，本邦では年間3 万件以上実施されている．しかし，肺切除術は呼吸器をはじめとする術後合併症発症の危険性が高いことが知られており，特に術後肺炎は約10%以上に発症すると報告されている(Ihsan A. et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010)．周術期の呼吸リハビリテーションは，術後呼吸器合併症および術後せん妄の発症率を有意に低下させ，在院日数を短縮させることが示されている(Rodriguez-Larrad A,et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg.2014)．最近では医療技術の発展や周術期管理の向上によって臨床病期IIIA 期の進行例や後期高齢者に対しても手術適応が拡大され，術前より身体機能や活動性，認知面の低下，各種併存疾患を合併する症例が多くなり，術後管理やリハビリテーション介入に難渋する症例も増加している．

一方，わが国では，高齢者人口が増加し続け，2025 年には国民の2 割弱が後期高齢者となる超高齢社会に突入する．人口の急速な高齢化は，そのまま手術対象例の高齢化に反映される．昨今，後期高齢者では，「フレイル(虚弱)」が高頻度に認められ，大きな医学的，社会的問題となっており，手術を受ける高齢患者においてもフレイルの併存が及ぼす影響は無視できなくなっている．フレイルの構成要素には身体組成，身体機能，身体活動，疲労，精神心理状態，社会的問題など多くの因子が含まれる(Xue QL.et al. J Gerontol A Biol Sci. 2008)．実際にフレイルを伴う高齢者では入院および再入院率や死亡率が有意に高く，日常生活の制限もより深刻であり，回復に要する期間も長いことが報告されている(Lreid LP.et al. J Gerontol A Biol Sci. 2001)．

高齢肺切除術患者におけるフレイルが転帰に及ぼす影響についても検討され始めている．術前にフレイルを伴う患者の術後死亡率や合併症発症の有意な増加(Velanovich et al. J Surg Res. 2013, Tsiouris A.et al. J Surg Res. 2013)や，術前ADL 非自立患者の人工呼吸器管理の長期化及び再挿管率と死亡率の有意な上昇が示されている(Tsiouris A.et al. J Surg Res. 2012)．しかし一方では，ADL や認知機能、精神心理面などフレイルに関連する術前因子は術後アウトカムの予測にならないとした報告(Weigel TL.et al. AATS Conference Abstract. 2013)もあり，現在のところ，フレイルが肺切除術後における身体機能や活動性，認知機能における短期的，長期的経過さらには転帰にどのように影響するかは明確にはされていない．あわせてフレイルが術後近接期のリハビリテーションの進行に与える影響については報告がなく，不明な点が多い．フレイルが術後経過に及ぼす影響については，手術適応に高齢者の占める割合が多い心臓血管外科領域で多くの先行研究があり，術前のフレイルが術後の回復を遅延させるとの見解で概ね一致している．研究代表者らもフレイルが心臓血管外科手術における術後経過に及ぼす影響を検討し，フレイル合併群は，非合併群と比較して有意に術後の歩行自立に要した期間が遅延したことを明らかにした(山本，柳田，他．第21 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会，2015)．

前述のとおり，術前のフレイルの存在が肺癌による肺切除術後経過に及ぼす影響を検討した報告は少なく，かつその成績は一致していない．肺切除術後経過を円滑かつ速やかにすすめ，大きな合併症や後遺症を残さず，いかに社会や在宅生活に復帰させていくかは，極めて重要な問題である．肺癌患者数ならびに高齢者が増加している本邦においては，フレイルの術後経過への影響ならびにリハビリテーション介入のあり方を検討する必要性は高いものと考える．

２．研究の目的

肺切除術は患者の予後を改善させる半面，呼吸機能および運動耐容能の低下をもたらす(B. Alessandro et al. Chest. 2007)ため，肺癌の進行度や患者の呼吸機能に合わせて手術適応がなされる．その結果，呼吸機能が低下した重症あるいは進行例では手術適応外となる．しかしながら，術前のフレイルの存在は見逃される可能性も高く，肺切除術が適応となった患者において，果たしてフレイル合併例がどの程度含まれているのかは不明である．そのため研究の1点目として，肺切除術の対象者におけるフレイル合併の割合を明らかにしていくことを目的とした.

その上で2 点目として，肺切除術施行症例の術後の身体運動機能・ADL の回復過程をフレイルの有無にて検討し，合わせて対象者の基本属性や術式，出血量・手術時間といった手術因子，疼痛，合併症といった術後因子と比較して，術後経過に影響を与える因子を特定することとした．さらに第３の目的として，術前フレイルへの対策としての術前リハビリテーション・プログラムを開発・実施し，術後の短期的および長期的影響を明らかにすることとした.

３．研究の方法

(1)肺切除術後におけるフレイルの実態と術後経過への影響に関する調査

対象および方法

研究デザイン：前向き観察研究

評価・実施場所：聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院

対象者：平成28 年度に聖隷三方原病院呼吸器センター外科において肺癌にて肺切除術を施行した全症例

＜参加基準＞

・外科的治療の適応を満たし手術の方針となり術前よりリハビリテーションの依頼がある症例

・研究の趣旨を十分に理解したうえで、研究に協力が得られる症例

＜除外基準＞

・脳血管および整形外科疾患の合併症を持つ症例

・重篤な視覚，聴覚障害を有する症例

・他臨床研究に参加しない症例

研究プロトコール：

・当院では肺切除術を受ける全症例で周術期リハビリテーションを実施しており，本研究においても基準を満たした全対象者は，入院期間中，術前理学療法(呼吸器合併症予防のための呼吸練習，排痰法，身体活動の励行，術後離床法指導），および術後は第1 病日から早期離床や運動療法によって構成される標準的なリハビリテーションを施行する.

・各種評価項目(基本属性，術前情報，手術情報，術後情報，身体活動量)を調査した.

・介護保険基本チェックリストを用いて合計点数に応じてフレイル・プレフレイル・ノンフレイルの3群に分類，フレイルの定義を満たした対象を特定した.

・フレイル群・プレフレイル群・ノンフレイル群の3 群間で各指標を比較・分析した.

(2)術前リハビリテーションプログラムの開発と介入効果の検討

上述の「肺切除術後におけるフレイルの実態と術後経過への影響に関する調査」において，「フレイル合併は術後成績に影響する」という研究前の仮説に反して，フレイル合併は術後成績に影

響を与えなかったため，フレイル合併症例に限らず高齢患者の術前リハビリテーションプログラム導入が身体機能に与える効果を検証する.

対象および方法

研究デザイン：前向き介入研究

評価・実施場所：聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院

＜参加基準＞

・外科的治療の適応を満たし手術の方針となり術前よりリハビリテーションの依頼がある症例

・研究の趣旨を十分に理解したうえで、研究に協力が得られる症例

＜除外基準＞

・脳血管および整形外科疾患の合併症を持つ症例

・重篤な視覚，聴覚障害を有する症例

・認知機能低下により指示に従えない症例

対象者：平成29 年4月～平成30年9月に聖隷三方原病院呼吸器センター外科において肺癌にて肺切除術を施行する，術前に2週間の外来呼吸理学療法が実施可能であった症例

・外来において呼吸器合併症予防に深呼吸や腹式呼吸の練習，咳，ハフィングを併用した自己排痰法の練習，20 分間のウォーキング，上肢の筋力トレーニングを本人の適性負荷に合わせて指導を実施し，手術まで自宅で自主トレーニングを実施してもらった.

・各種評価項目(基本属性，呼吸機能，筋力，6分間歩行距離)を介入前後で測定し，比較した.

４．研究成果

(1)肺切除術後におけるフレイルの実態と術後経過への影響に関する調査

脱落者 10 例を除いた 111 例(年齢 67.0±9.0 歳， 男性 64 例，BMI22.8 ± 3.3)を解析対象とした.

各フレイル合併の比率はノンフレイル群 52.3%(58 例)，プレフレイル群 36.0%(40 例)，フレイル群 11.7%(13 例)であった．3 群間では年齢(ノンフレイル，プレフレイル，フレイル=66.0 歳，66.5，74.0)，性別，四頭筋筋力(30.7N，29.3，17.7)，握力(30.1kgf，31.2，21.1)，6MWD(597.3m，575.1，465.9)に有意差を認めた(表)．身体機能を示す指標である Short Performance Physical Battery には有意差を認めなかった.

術後経過に関しては術後合併症発症率(12.0%,7.7,15.3)と入院期間(8.1 日,10.3,8.8)で有意差は認められなかった.

術前フレイル因子は肺切除術の術後経過に影響を与えなかった．多くの緊急手術や大きい外科的侵襲を伴う心臓血管外科手術と比較して，呼吸器外科手術では外科的侵襲は小さく，リスクの高い患者は手術を回避することが今回の結果に影響していると考えられた.

(2)術前リハビリテーションプログラムの開発と介入効果の検討

脱落 3 名を除いた 17 名(年齢 71.5±7.9 歳，男性 7 名，BMI21.5 ± 2.4)を解析対象とした.

ベースラインでは VC 2.85 ± 0.7 (L)，PCF 351 ± 107 (L/min)，6MWD 454 ± 97.8 (m)であった．2 週間の介入後は肺活量 VC 2.96 ± 0.7 (L)，咳嗽力 PCF 359 ± 106 (L/min)，6MWD 472 ± 92.2 (m)であった．ベースラインと 2 週間のリハビリプログラム介入後の比較では，VC，6MWD に

有意差を認めた（p <0.05）が PCF に有意差を認めなかった．術前の短期間の集中的リハビリによって機能向上を図ることができた．今後は介入群と非介入群の術後成績についても検討していく必要がある．

表．フレイル合併による3群間の比較

		non-frail (n=58)	pre-frail (n=40)	frail (n=13)	p-value
年齢	(歳)	66.0±9.3	66.5±8.1	74.0±8.2	<0.05
性別（男：女）	(人)	31：27	29：11	4：9	<0.05
身長	(m)	1.60±0.1	1.62±0.1	1.52±0.1	p=0.053
BMI		23.1±3.3	22.8±4.7	21.5±2.7	n.s.
GNRI		105.4±8.5	102.1±11.5	100.3±8.4	p=0.057
四頭筋筋力	(N)	30.7±11.9	29.3±10.9	17.7±7.6	<0.01
握力	(kgf)	30.1±8.3	31.2±7.9	21.1±8.9	<0.01
6MWD	(m)	597.3±97.6	575.1±102.5	465.9±122.6	<0.01
SPPB		11.8±0.7	11.8±0.9	11.3±1.7	n.s.
BI		99.8±1.3	100.0±0.0	100.0±0.0	n.s.
肺癌stage (0/1/2/3/4)		5 / 37 / 11 / 4 / 0	4 / 25 / 8 / 2 / 1	2 / 8 / 3 / 0 / 0	n.s.
術前化学療法（有：無）		55 : 3	35 : 5	11 : 2	n.s.
ASA-PS (1/2/3)		14 / 39 / 5	10 / 27 / 3	4 / 8 / 1	n.s.
術前悪液質sclore (0/1/2)		55 / 1 / 2	27 / 8 / 1	10 / 8 / 1	<0.01
喫煙歴（有:無）	(人)	29 : 28	28 : 12	6 : 7	n.s.
pack-year		23.62±37.77	33.68±26.79	33.68±26.79	p=0.087
術前KCL合計		1.5±1.1	5.4±1.2	9.6±1.7	<0.001
術式 (開胸/補助VATS/完全VATS)		4 / 39 / 15	6 / 27 / 7	1 / 8 / 4	n.s.
出血量	(g)	152.2±314.7	177.0±267.7	180.3±294.7	n.s.
手術時間	(分)	204.8±88.6	223.4±83.1	228.7±119.2	n.s.
歩行開始日	(日)	1.07±0.3	1.06±0.2	1.00±0.0	n.s.
疼痛(POD1)		3.8±2.6	3.9±2.1	2.8±1.9	n.s.
胸腔ドレーン抜去日	(日)	4.9±3.3	4.7±2.3	4.5±2.9	n.s.
PT最終介入日	(日)	6.7±4.0	9.2±8.6	7.6±4.5	n.s.
退院日	(日)	8.1±3.8	10.3±8.5	8.8±4.2	n.s.
合併症・有害事象（有：無）	(人)	7 : 51	3 : 36	2 : 11	n.s.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計4件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 有薗信一、大曲正樹、柳田頼英	４．巻 第67巻　第1号
２．論文標題 急性呼吸不全時のリハビリテーション　リハビリを進めるための呼吸管理法は？	５．発行年 2019年
３．雑誌名 呼吸器ジャーナル	６．最初と最後の頁 140-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.11477/mf.1437200226	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 柳田頼英、神津玲、森脇元希	４．巻 52
２．論文標題 周術期患者の栄養障害と摂食嚥下機能障害への対応	５．発行年 2018年
３．雑誌名 理学療法ジャーナル	６．最初と最後の頁 123-130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.11477/mf.1551201108	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Hanada M, Yamauchi K, Miyazaki S, Hirasawa J, Oyama Y, Yanagita Y, Takahata H, Kozu R.	４．巻 19(9)
２．論文標題 Geriatric Nutritional Risk Index, a predictive assessment tool, for postoperative complications after abdominal surgery: A prospective multicenter cohort study	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	６．最初と最後の頁 924-929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1111/ggi.13750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 大曲正樹、有薗信一，俵祐一、柳田頼英，町口輝，高塚俊行、丹羽宏、棚橋雅幸、片桐伯真、大城昌平	４．巻 14
２．論文標題 胸部外科手術後のPeak cough flowとMaximum phonation timeの関係	５．発行年 2018年
３．雑誌名 聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部紀要・リハビリテーション科学ジャーナル	６．最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計15件（うち招待講演　0件／うち国際学会　4件）

1．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、町口輝、小川貴也、片桐伯真、有薗信一、俵祐一、神津玲
2．発表標題 誤嚥性肺炎患者の栄養障害リスク分類と転帰
3．学会等名 第55回 日本リハビリテーション医学会 学術集会
4．発表年 2018年

1．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、山本敦也、千田亜香、町口輝、小川貴也、有薗信一、俵祐一、神津玲
2．発表標題 入院中と退院後の身体活動量は肺切除術後患者の運動耐容能回復に影響するか
3．学会等名 第5回 日本呼吸理学療法学会 学術集会
4．発表年 2018年

1．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、町口輝、有薗信一、俵祐一、神津玲
2．発表標題 肺切除術後患者の身体活動量の推移
3．学会等名 第28回 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 学術集会
4．発表年 2018年

1．発表者名 Yorihide Yanagita, Masaki Oomagari, Atsuya Yamamoto, Hikaru Machiguchi, Shinichi Arizono, Yuichi Tawara, Ryo Kozu
2．発表標題 Physical activity in patients following lung resection for non-small cell lung cancer
3．学会等名 Seirei International Research Conference 2019（国際学会）
4．発表年 2019年

１．発表者名 Yorihide Yanagita, Masaki Oomagari, Hikaru Machiguchi, Takaya Ogawa, Shinichi Arizono, Yuichi Tawara, Ryo Kozu
２．発表標題 Physical Activity in Patients Following Lung Resection for Non-Small Cell Cancer
３．学会等名 ERS international congress 2017（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、山本敦也、千田亜香、町口輝、前村優子、近藤阿矢乃、小川貴也、俵祐一、有薗信一
２．発表標題 当院における誤嚥性肺炎の臨床的特徴
３．学会等名 第27回 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 学術集会
４．発表年 2017年

１．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、山本敦也、千田亜香、町口輝、前村優子、近藤阿矢乃、小川貴也、俵祐一、有薗信一
２．発表標題 多発肋骨骨折により換気障害を呈した症例の人工呼吸管理下の積極的離床
３．学会等名 第21回 静岡県理学療法士学会
４．発表年 2017年

１．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、山本敦也、高塚俊行、岩本純一、町口輝、前村優子、湯浅圭史、有薗信一
２．発表標題 急性期病院ICUにおける死亡退院症例の検討
３．学会等名 第51回 日本理学療法士学会
４．発表年 2016年

１．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、山本敦也、高塚俊行、岩本純一、町口輝、前村優子、湯浅圭史、有薗信一
２．発表標題 ANCA関連血管炎にて多臓器不全を呈した症例の人工呼吸器・CHDF管理
３．学会等名 第20回 静岡県理学療法学術大会
４．発表年 2016年

１．発表者名 柳田頼英、大曲正樹、山本敦也、千田亜香、町口輝、前村優子、湯浅圭史、小川貴也、有薗信一
２．発表標題 多発肋骨骨折により換気障害を呈した症例の人工呼吸器管理下の積極的離床
３．学会等名 第8回 早期リハビリテーション研究会
４．発表年 2016年

１．発表者名 柳田頼英，大曲正樹，山本敦也，町口輝，有薗信一，俵祐一，神津玲
２．発表標題 誤嚥性肺炎入院患者の90日生存への影響因子の検討
３．学会等名 第6回 日本呼吸ケアリハビリテーション学会 東海地方会
４．発表年 2019年

１．発表者名 柳田頼英，大曲正樹，山本敦也，町口輝，有薗信一，俵祐一，神津玲
２．発表標題 誤嚥性肺炎予後予測スコアとしてのmodified A-DROPの検討
３．学会等名 第41回 日本呼吸療法医学会 学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 第41回 日本呼吸療法医学会 学術集会
２．発表標題 術前フレイルは肺切除術後の術後経過に影響を与えない
３．学会等名 第6回 日本呼吸理学療法学会 学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Yorihide Yanagita, Masaki Oomagari, Atsuya Yamamoto, Hikaru Machiguchi, Shinichi Arizono, Yuichi Tawara, Ryo Kozu
２．発表標題 The relationship among light physical activity and moderate-to-vigorous physical activity in patients following lung resection for non-small cell lung cancer
３．学会等名 ERS International Congress 2019（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Yorihide Yanagita, Masaki Oomagri, Atsuya Yamamoto, Hikaru Machiguchi, Yuichi Tawara, Shinichi Arizono
２．発表標題 The Relationships Among LPA and MVPA in Patients Following Lung Resection for NSCLC
３．学会等名 SEIREI International Research Conference & Symposium 2020（国際学会）
４．発表年 2020年

〔図書〕　計1件

１．著者名 藤島一郎、大城昌平(監修)、吉本好延(編集)	４．発行年 2016年
２．出版社 メジカルビュー社	５．総ページ数 292
３．書名 地域包括ケア時代の脳卒中慢性期の地域リハビリテーション	

〔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