

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870508

研究課題名(和文)開胸または開腹術を施行される消化器癌患者の術前運動負荷トレーニングの効果

研究課題名(英文)The effects of pre-operative exercises for digestive cancer patients undergo laparotomy and/or thoracotomy

研究代表者

佐々木 裕介(Sasaki, Yusuke)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：50508033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：開胸または上腹部開腹術を予定されている消化器癌患者に対して術前からの運動療法を実施した。対象は113例であった。運動療法は、通常の呼吸理学療法に加え、入院治療および自宅での自主トレーニングで、心肺機能強化トレーニング、筋力増強訓練を十分な負荷をかけて行った。術前の運動療法で最大酸素摂取量、最大運動強度、6分間歩行試験など運動耐用能が有意に上昇した。呼吸器合併症は全体で1例であった。BMI25以上の肥満者と非肥満者での比較では合併症に差はみられなかった。術前の運動耐用能が高いと合併症が少ないという報告があり、合併症軽減に寄与した可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：The digestive cancer patients undergo laparotomy and/or thoracotomy were engaged in pre-operative rehabilitation. 113 patients participated in this study. Programs were consisted of conventional respiratory physical therapy, the aerobic exercises and muscle-strengthening exercises. They received supervised exercises program at the hospital stay, then they received home-based exercises. The maximal oxygen consumption, the maximal intensity and six minutes walking distance significantly improved. The respiratory complication was only one case. The frequency of complications between obesities (BMI > 25) and non-obesities showed no significant differences. Pre-operative exercises might prevent the complications.

研究分野：リハビリテーション

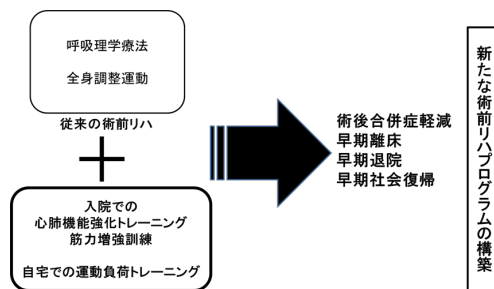
キーワード：周術期リハビリテーション 消化器癌 心肺機能強化トレーニング 筋力増強訓練 肥満 合併症 運動耐用能

1. 研究開始当初の背景

(1) 胸部食道癌に対する食道切除術などの開胸術、胃癌、肝癌、膵癌に対する上腹部開腹術では、術後合併症、特に呼吸器合併症の発生頻度が高い。また、患者は術前の手術待機期間に心身ともにきわめて大きなストレスを受けており、日常の活動を制限する傾向にある。さらに入院後には病室での生活が主となり、不活動となる。診断から手術までの期間に運動耐用能低下や筋力低下が生じることが予測される。術後には手術の影響も受け、より一層低下してしまう。

(2) 術前の運動耐用能は、食道癌および肺癌において術後の心肺合併症発生予測因子になることが報告されている。更に、術後の運動耐用能低下は、術前の活動状態への早期復帰を困難にさせる。また、内臓型肥満者は術後の合併症が多いとされている。したがって、術前の運動耐用能と肥満が改善すれば、合併症が軽減する可能性が考えられた。

(3) 消化器癌患者に対する術前呼吸理学療法の有用性には多くの報告がある。このため、これまで、癌患者に対する周術期リハビリテーション(リハ)は、術前後の呼吸理学療法と術後の早期離床、全身調整運動(歩行程度の軽微な運動)が行われてきた。しかし、予備的検討では、通常の呼吸理学療法と全身調整運動のみでは、呼吸機能は維持できていたものの、運動耐用能の指標である最大酸素摂取量は、入院時と比較して術直前にはほとんどの患者で低下していた。



2. 研究の目的

開胸または上腹部開腹術予定の消化器癌患者を対象に、術前より運動負荷を中心とした計画的なリハ(1週間の入院リハ+術前までの自主トレーニング)を行う事により、術前後の運動耐用能、呼吸機能および術後の合併症にどのような影響を及ぼすかを明らかにすること。また、肥満者を対象とすることによって、術前の運動負荷を中心としたリハ介入が肥満や肥満に伴う術後合併症にどのような影響を及ぼすかを明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 開胸または上腹部開腹術予定の消化器癌患者を対象とした。

適格基準は、1)20歳以上、2)本人に文書で

の同意が得られていること、とした。除外基準は1)重篤な合併症を有する例、2)重篤な肝機能障害を有する例、3)CCr値が60ml/min未満の腎機能障害を有する例、4)骨関節疾患、脳血管疾患、神経筋疾患などにより運動が困難な例、5)未告知の例、6)担当医が不適当と判断する例、とした。

対象者には肥満者(BMI25以上)、非肥満者(BMI25未満)が含まれた。

(2) リハビリテーションは、従来の呼吸理学療法、全身調整運動の指導に加え、手術決定後に1週間の入院リハで心肺機能強化トレーニング、筋力増強訓練を行った。退院後は、手術入院時まで自宅でウォーキング、筋力増強訓練など運動療法を中心とした自主トレーニングを継続した。入院リハは5日間とした。心肺機能強化トレーニングとしては、自転車エルゴメーターを用い、目標負荷は測定した最大酸素摂取量の60%とし、65歳以上または低活動例は最大酸素摂取量の50%とした。運動時間は毎日連続30分を1日2回とした。筋力増強訓練としては、スクワットをゆっくりとした深屈曲で1日300回を行うこととした。呼吸理学療法として、腹式呼吸での深呼吸、排痰指導を実施した。退院後の自主トレーニングでは、最大酸素摂取量の60%または50%を目標としたウォーキング、スクワット1日300回、腹式呼吸での深呼吸訓練を行った。

(3) リハ入院時、術直前、術後退院時に身長・体重測定、Body Mass Index(BMI)、運動耐用能測定(最大酸素摂取量、最大運動強度、6分間歩行試験)、呼吸機能検査(%肺活量、1秒量、1秒率)を実施した。また、術後合併症、死亡数を調査した。最大酸素摂取量は、自転車エルゴメーターを用いて実施した。運動負荷試験のプロトコルは、ランプ負荷法で実施した。4分間安静の後10Wで2分間のウォーミングアップを行い、1分ごとに10W増加した。駆動回転数は50回転/分とした。呼気ガス分析は、AERO AE300S(MINATO MEDICAL SCIENCE CO., LTD)を用い、breath by breath法で行った。

統計学的検討は、2群間の差はStudentのt検定、3群間の差はrepeated ANOVAを実施し、post-hoc testとしてTukey-Kramer法を用いた。有意水準は0.05%未満とした。

4. 研究成果

(1) 開胸または上腹部開腹術予定の消化器癌患者で、平成27年4月~平成29年3月までの3年間で、術前の入院リハビリテーションおよび自主トレーニングを実施したのは113例であった。そのうち79例はリハ入院時、術直前、退院時ともに評価が可能であった

(測定完遂群) 29例は、リハ入院時、術直前のみ評価が可能であった。5例はリハ入院時のみ評価が可能であり、解析の対象から除外した。解析対象のうち男性76名、女性32名、平均年齢は69.4歳、平均身長は161.0cmであった。疾患は、食道癌34名、膵癌29名、膵管内乳頭粘液性腫瘍12名、胃癌10名、十二指腸癌6名、胆管癌9名、肝細胞癌5名、不明3名であった。体重は、リハ入院時59.4kg、術直前58.3kgで有意に減少がみられた。測定完遂群では、リハ入院時59.1kg、術直前58.1kg、術後退院時55.6kgと減少傾向であったが、有意差はみられなかった。BMIは、リハ入院時22.8、術直前22.4と有意に低下した。完遂群では、リハ入院時22.8、術直前22.4、術後退院時21.4とリハ入院時と比較して術後退院時は有意に低下がみられた。腹囲はリハ入院時85.1cm、術直前83.3cmで有意に減少した。測定完遂群では、リハ入院時84.9cm、術直前83.3cm、術後退院時81.7cmで減少傾向であったが有意差はみられなかった。最大酸素摂取量は、平均値でリハ入院時21.2ml/kg/min、術直前23.2ml/kg/minと有意に上昇がみられた。また測定完遂群では、リハ入院時21.2ml/kg/min、術直前が23.3ml/kg/min、術後退院時が18.3ml/kg/minとリハ入院時、術直前と比較して、術後退院時に有意に低下がみられた。最大運動強度は、リハ入院時100.4W、術直前111.7Wと有意に上昇がみられた。また、測定完遂群では、リハ入院時103.9W、術直前115.4W、術後退院時93.8Wで、術直前と比較して退院時は有意に低下がみられたが、リハ入院時と術後退院前では有意差はみられなかった。最大心拍数は、リハ入院時138.9bpm、術直前140.7bpmと有意差はみられなかった。また、測定完遂群では、リハ入院時140.1bpm、術直前141.8bpm、術後退院時132.1bpmで、術直前と術後退院時では有意に低下がみられた。6分間歩行試験では、リハ入院時448.6m、術直前494.9mと有意に増加がみられた。完遂群では、リハ入院時457.1m、術直前502.4m、術後退院時430.3mで、術直前と比較して術後退院時には有意に低下がみられたが、リハ入院時と退院時に有意差はみられなかった。%肺活量は、リハ入院時95.7%、術直前97.7%と有意差はみられなかった。測定完遂群では、リハ入院時96.8%、術直前98.5%、術後退院時85.1%で、リハ入院時、術直前と比較して術後退院時には有意に低下がみられた。%1秒量は、リハ入院時76.9%、術直前77.2%と有意差はみられなかった。測定完遂群では、リハ入院時77.1%、術直前77.7%、術後退院時78.5%と有意差はみられなかった。術後合併症は、7名(6.4%)膵液瘻が2名、縫合不全が1名、胆管炎が2名、誤嚥性肺炎が1名、反回神経麻痺が1名であった。死亡は1名(0.9%)であった。肥満者(BMI25以上)、非肥満者(BMI25未満)との比較では合併症に差はみられなかった。

(2)開胸または上腹部開腹術予定の消化器癌患者を対象に、術前より運動負荷を中心とした計画的なリハビリテーションを行った。腹囲は平均1.8cm減少しており、手術操作の難易度の低下や手術時間の短縮に貢献しうると考えられた。

(3)最大酸素摂取量、最大運動強度は、リハ入院時と比較して術直前に有意に上昇がみられた。術前の心肺機能強化トレーニングにより術直前に最大酸素摂取量が10.5%増加し、最大運動強度は11.0%増加することが判明した。6分間歩行距離はリハ入院時より術直前に45.3m増加した。また、6分間歩行距離は、術直前と比較して術後退院時には低下がみられたものの、リハ入院時と術後退院時で有意差がみられなかった。最大酸素摂取量は、運動耐用能の評価指標として利用されており、健常若年男性が3週間の安静臥床生活をするると約25%低下する。また、6分間歩行試験は最大酸素摂取量に相関すると言われている。予備的検討では、呼吸理学療法と全身調整運動のみでは下肢筋力、呼吸機能は維持できていたものの、最大酸素摂取量は入院時と比較して術直前に低下する傾向にあった。本研究では、最大酸素摂取量はリハ入院時と比較して術直前に増加しており、また、6分間歩行距離は退院時がリハ入院時と同等であった。これは術前からの心肺機能強化トレーニング、筋力増強訓練の効果が発揮されたものと考えられた。小池らは、胸部食道癌患者23例(平均年齢68.5歳)を対象とし術前約10日前からの心肺機能強化トレーニングで、最大酸素摂取量が平均26.32ml/kg/minから27.53ml/kg/minに増加したと報告している。本研究では小池らの研究よりリハ開始時の最大酸素摂取量が低値であり、運動耐用能が低い例が多かったが、術直前に最大酸素摂取量が増加しており、より運動耐用能の低い例に対しても運動療法の効果が得られたと考えられる。Chelsiaらの報告では、大腸癌術前(平均年齢65.7歳)から4週間の自宅での自主訓練を実施し、6分間歩行距離が術前に増加、術後4週間の時点ではまだ低下がみられていたが、術後8週の時点で回復がみられた。本研究では、大腸癌より心肺機能に影響が大きいと考えられる疾患群を対象とし、年齢が高く、術前術後のリハビリテーション期間が短かった。しかし、6分間歩行距離は術後退院時の時点で回復がみられていた。これは、術前の入院リハおよび手術入院中のリハにおいて、より高強度での運動負荷訓練が実施できていたからであると考えられる。

(4)また、合併症率は6.4%、死亡率0.9%と低い割合であり、呼吸器合併症は従来の報告よりかなり少なく1例のみであった。合併症が多いとされる肥満者でも、非肥満者と比較して合併症の増加がみられることはなか

った。
食道癌の術前運動耐用能と合併症について、Nagamatsu らは術前の最大酸素摂取量が 800ml/min/m² 以上では安全に手術を行える可能性がある、と報告している。Matthew らは、呼吸器合併症が発生しなかった食道癌患者は合併症を生じた群と比較し術前の最大酸素摂取量が有意に高かった、としている。Snowden らの報告では、肝・膵切除術、後腹膜腫瘍の手術では、術前の運動耐用能が高いほど合併症が少なかった。Barberan-Garcia A らは、手術リスクの高い 70 歳以上 and/or American Society of Anesthesiologists score III/IV 度の患者を対象に、腹部の大手術前に高強度の心肺強化運動を実施し、運動耐用能の増加、合併症の軽減が得られた、としている。Beckles らは、肺がんの切除術において最大酸素摂取量が 20ml/kg/min 以上では術後心肺合併症や死亡リスクは増加しない、としている。術直前に運動耐用能が向上したことで、術後合併症予防に寄与した可能性が考えられた。

(5) 術後退院時は、リハ入院時と比較して最大酸素摂取量が 86% に低下していた。最大運動強度と 6 分間歩行距離は、リハ入院時と術後退院時で有意差はみられなかった。術後の最大酸素摂取量の低下についての報告は、松原らは開胸術において、最大酸素摂取量は術前 1048.7ml/min から術後平均 5 ヶ月目に 815.1ml/min に低下していたと報告しており、金藤らは、胸部手術で最大酸素摂取量は術後 1 ヶ月では術前の約 78% に低下するが、6 ヶ月たつと術前の約 85% まで回復した、と報告している。また、小山らは、60 歳前後の食道癌手術で最大酸素摂取量は 21.6ml/kg/min から術後 2~3 週後の退院時 17.8ml/kg/min に低下していた、としている。術前からの心肺運動負荷トレーニング、筋力増強訓練は、術後早期の運動耐用能回復に貢献しうると考えられた。

(6) 現在、本邦では開胸または上腹部開腹する消化器癌患者に対するリハビリテーションは、呼吸理学療法、術後の早期離床、軽負荷の持久運動が行われている。ただ、それだけでは運動耐用能、筋力向上には不十分であると考え。本研究では、手術前に十分な負荷をかけた心肺機能強化トレーニングおよび筋力増強訓練を入院および自主訓練で行った。負荷は十分かけたが、運動療法中の有害事象はみられなかった。過去の海外の文献上の報告と比較しても運動耐用能の回復が早かった。運動耐用能の指標である最大酸素摂取量は、個人の能力に応じた運動負荷により向上することがわかっている。入院でのトレーニングを行うことによって、監視下に適切な栄養および正確な運動負荷で運動療法を実施することが可能であったため、安全に、より効果的な持久運動、筋力増強訓練が

実施できたと考えられる。また、入院中に運動に慣れ、運動耐用能、筋力が向上することによって、退院後の手術待機期間中の自主訓練がより高強度の運動負荷でなされたと推測される。

胸部・上腹部癌の手術は呼吸器合併症が多いが、本研究では 1 例のみの発症であり、非常に良好な経過であったと考えられる。

海外では、消化器癌の術前からのリハビリテーションの有用性が報告されているが大腸癌の報告が多く、食道癌まで含めた胸部・上腹部癌に対する報告はほとんどない。また、最大酸素摂取量まで測定した研究は限定される。本研究は、胸部・上腹部癌の術前からのリハビリテーションに新たな知見を加えるものであると考えられる。

近年、がんの治療中あるいは治療後の社会復帰、復職が問題となっている。術前からの運動療法を行うことで、合併症予防効果が得られるとともに、心肺機能、筋力が早期に回復することによって、より早期退院、早期社会復帰促進に寄与することが期待される。

今後、より対象人数を多くし、対照群を設定することによって、さらなる効果の検証が必要である。また、退院後の運動療法継続の状況、社会復帰の状況などを把握し、対策を立てていくことが望まれる。

<引用文献>

- Beckles MA et al, The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. : Chest. 2003; 123: 105S-114S
- Shimizu A et al, Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2011; 15(8):1401-10
- Law S et al, Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. Ann Surg. 2004, 240(5), 791-800.
- Bouchard C, An P, Rice T et al, Familial aggregation of V02max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. J Appl Physiol. 1999; 87 : 1003-1008
- 小池ら、胸部食道癌患者に対する術前心肺機能強化トレーニング効果に関する前向き研究、日消外会誌, 2010; 43(5): 487-494
- Chelsia G et al, Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. Anesthesiology. 2014; 121: 937-947
- Nagamatsu Y et al, Preoperative

evaluation of cardiopulmonary reserve with the use of expired gas analysis during exercise testing in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121: 1064-1068
Matthew J. Forshaw et al, Is cardiopulmonary exercise testing a useful test before esophagectomy. Ann Thorac Surg. 2008; 85: 294-299
Snowden CP et al, Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. Ann Surg. 2010; 251: 535-541
Barberan-Garcia A et al, Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. Ann surg. 2017 May 9 [Epub ahead of print]
松原ら、運動負荷試験からみた胸部手術患者における心肺予備機能の変化、日胸疾会誌、1991; 29(7): 814-823
金藤ら、開胸手術前後における運動負荷試験の評価、岡山医誌、1993、109-417
小山ら、MB Med Reha No.41:2004、44-50

坂野 元彦 (BANNO Motohiko)
尾川 貴洋 (OGAWA Takahiro)
小池 有美 (KOIKE Yumi)
川西 誠 (KAWANISHI Makoto)
原田 健史 (HARADA Takeshi)

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 裕介 (SASAKI, Yusuke)
和歌山県立医科大学・リハビリテーション
医学講座・博士研究員
研究者番号：50508033

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

田島 文博 (TAJIMA Fumihiro)
中村 健 (NAKAMURA Takeshi)
西村 行秀 (NISHIMURA Yukihide)
上條 義一郎 (KAMIJO Yoshiichiro)
荒川 英樹 (ARAKAWA Hideki)
幸田 剣 (KOURA Ken)
石田 和也 (ISHIDA Kazuya)