

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10440

研究課題名(和文) 手術・治療適応の指標となる新たな高齢者健康状態評価基準の構築

研究課題名(英文) Establishing a new standard for evaluating the health of the elderly as an index for indication of surgical treatment

研究代表者

河地 茂行 (Kawachi, Shigeyuki)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：80234079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者の消化器外科手術において、術前にサルコペニアや動脈硬化の指標(骨格筋量指標(SMI)、CAVI)と、主観的な健康関連QOL尺度を測定し、術後合併症との関連を検討した。高齢者においては、骨格筋量の不足を意味するサルコペニアや、血圧脈波検査装置で測定した動脈硬化の進行は、術後合併症発症と関連しており、それに加えて性別や血清アルブミン値等を組み合わせることにより術後合併症発生ハイリスク群を識別することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者に侵襲の大きな手術をどこまで適用するかは、手術適応を決定する上で最も悩ましい問題である。本研究は高齢者に対して前向きに術前因子(サルコペニア、動脈硬化、主観的健康QOL、性別、生化学データなど)と重篤な術後合併症との関連を検討することにより、高齢者の消化器外科手術における術前の新たなリスク評価方法を提案することができた。この評価方法を適用することにより、消化器外科手術の術前に、合併症発症リスクの高い高齢者を選別することが可能となり、安全な手術を遂行する上で大いなる助けとなる。

研究成果の概要(英文)：In gastrointestinal surgery of elderly people, the index of sarcopenia (skeletal muscle mass index: SMI), the index of arteriosclerosis (cardio-ankle vascular index: CAVI), and the subjective health-related quality of life scale were measured before surgery, and the relationship with postoperative complications was investigated. These investigations had shown that the progression of sarcopenia and/or arteriosclerosis in the elderly are closely associated with postoperative complications. In addition, the index derived from sarcopenia, arteriosclerosis, sex, serum albumin level, etc. were able to predict postoperative complications very sensitively.

研究分野：消化器外科

キーワード：高齢者 サルコペニア 骨格筋量指標(SMI) CAVI SF-8 術後合併症 性別

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

団塊の世代が65歳以上となった2015年は、65歳以上の高齢化率が26.0%、75歳以上の後期高齢化率が12.5%となり、高齢化率の伸びが著しい昨今である。2025年には後期高齢者がさらに増加して全人口の16.7%となる見込みで、高齢者に対する医療の提供は日本全体の課題と言える。

東京医科大学八王子医療センターは大学病院であるとともに南多摩医療圏の基幹病院であり、地域住民のラストホープとして機能している。我々、消化器外科・移植外科はがん診療連携拠点病院でもある当院のがん診療における中枢の役割を担っており、2014年4月より研究代表者が診療科長として当科の手術適応や抗癌剤治療の導入の是非を最終決定している。当科における高齢者、特に後期高齢者の受診件数も高齢化率上昇にともない増加しており、高齢者に対する手術適応や抗癌剤治療導入に際して、決定に苦慮する機会が著増している。というのも、高齢者に対する手術適応や抗癌剤の使用に関しては厳格な適応があるわけではなく、「見た目」の元気を重視して医師個人の裁量で適否を判断しているのが現状だからである。もちろんルーチンで施行している心肺機能評価(心電図や心エコー、呼吸機能検査、必要に応じて心筋負荷シンチグラフィなど)で適応と判断された患者のみに施術しているが、手術侵襲によっては予想外の合併症により短期に患者を失うこともあり、現状の高齢者評価システムには全く満足していないのが実情である。本研究は、高齢者、特に75歳以上の後期高齢者の耐術能や抗癌剤の認容性を、新たな評価指標を用いてより客観的に評価するシステムを構築するために企画されたもので、後期高齢者に対する安全かつ適切な治療選択を可能にし、過度の侵襲を回避して個々の患者のQOLを維持し、適切な医療費負担を実現する研究と位置づけられる。

### 2. 研究の目的

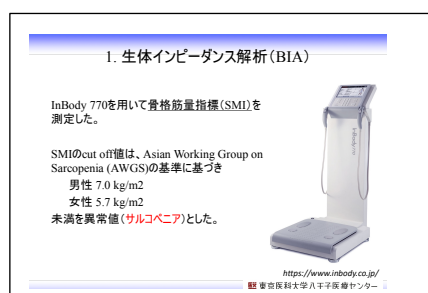
東京医科大学八王子医療センターは大学病院であるとともに地域の基幹病院であり、南多摩医療圏を支えるラストホープの病院である。当院を訪れる患者の高齢化率は年々増加しており80代、90代の癌患者の手術も珍しくない。高齢者に対する手術適応や抗癌剤の使用に関しては厳格な適応があるわけではなく、「見た目」の元気を重視して医師個人の裁量で適否を判断しているのが現状であるが、予想外の合併症により術後短期に命を落とす患者も存在する。本研究は、高齢者、特に75歳以上の後期高齢者の耐術能や抗癌剤に対する認容性を、「見た目」やルーチンで施行されている心肺機能検査より優れた、客観的な評価を可能にするシステムを構築するために企画されたものである。

### 3. 研究の方法

東京医科大学八王子医療センター消化器外科・移植外科に入院する緊急手術以外のすべての手術予定患者に対して、倫理委員会承認のもと、同意を得て入院時に以下のすべてを行なう。

- ① InBody770によるサルコペニアの評価
- ② 血圧脈波検査装置によるCAVIの評価
- ③ SF-8による患者自身が感じている健康調査。

これらの結果と患者が受けた治療のアウトカムとを検討し、高齢者、特に後期高齢者に対する健康状態の評価システムを構築する。



**3. 血圧脈波検査**

Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)を測定

10.0以上を異常値(動脈硬化)とした。

Abdel A. M. H. Zawalid, et al., 2013

**2. 健康関連QOL尺度**

アンケート検査 (SF-8™ : Survey Medical Outcomes Study 8-item Short Form Health Survey)を施行。

SF-8は2つのコンポーネントから成っている。  
 Physical Component Summary : PCS  
 Mental Component Summary : MCS

健康人の25 percentileをcut off値とした。

#### 4. 研究成果

本課題の採択後、当時稼働していたInBody S10を使って臨床研究の遂行を目論んだが、特定の診療科ブースに設置されており、当科の患者全ての測定を行なうのは困難と予想された。また、機器の老朽化も認め、多くの診療科からの InBody 使用の要望もあったことから、2016年7月に施行された当院の1000万円以下の機器備品購入の募集に最新鋭機であるInBody 770を申請した。申請に当たって、当院の検査科、栄養科、腎臓内科、代謝内分泌内科、消化器内科と連携して応募し、無事に採択となった。採択後、予算設定に際して値引き交渉などが行なわれたため、InBody 770の導入には時間がかかったが、2017年3月に機器の搬入が行なわれ、4月より稼働の予定となった。それに合わせて「新規高齢者健康状態評価基準の構築を目指した臨床研究」を立ち上げ、当院の医学研究倫理審査委員会に申請し、2017年3月9日に審議が行なわれ、3月15日付けで医学研究倫理審査承認の結果を受けた(受付番号 H-164)。さらに、我々の診療科(消化器外科・移植外科)のメイン病棟に CAVI 測定が可能な血圧脈波検査装置を購入し、SF-8のライセンス契約を行い、2017年5月より研究を開始した。InBody 770の測定には当院検査科の全面的なバックアップを受け、外来看護師や外来クラークの協力も得て、65歳以上のすべての手術予定患者に対してデータを収集した。

2019年4月までデータを収集し、有効なデータは消化管悪性腫瘍手術症例 251例、肝胆膵手術症例 156例、全407例になった。この間、中間解析などのデータ解析を行い、第73回日本消化器外科学会総会、第30回日本肝胆膵外科学会学術集会、第26回日本消化管関連学会週間、第119回日本外科学会定期学術集会、第74回日本消化器外科学会総会などで発表した。当初はサルコペニアを意味する骨格筋量指標(SMI)値のみが、術後のClavien-DindoⅢa以上の合併症と相関をみとめ(p=0.007)、CAVIの異常(当初9.0以上を異常と判断したが、半数以上の高齢者が相当したため、最終的には10.0以上を異常値とした)や、SF-8から導かれるPCS(Physical component summary)やMCS(Mental component summary)の異常(25パーセント以下)との関連は認めなかった。

症例も蓄積し、また、学会等ですべての手術が対象だとバイアスが多く、良いデータにならないのでは、等の意見を多く頂いたため、最終年度は消化管悪性腫瘍手術と肝胆膵手術に分けて解析することとした。消化管悪性腫瘍手術251例中、31例(12.4%)にClavien-DindoⅢa以上の合併症を認めた。合併症で頻度の高かったものは縫合不全、術後イレウス等だった。InBody770で測定したサルコペニアの指標であるSMIと、性別が術後合併症を予測する有意な因子となった。これらの因子を使ってClavien-DindoⅢa以上の合併症を予測するリスクモデルを構築すると、男性かつサルコペニア患者では27.3%と

高率に IIIa 以上の合併症を起こすことが示された。

|                    |                 | All cases   | Clavien <IIIa | Clavien ≥IIIa | p value |
|--------------------|-----------------|-------------|---------------|---------------|---------|
| N                  |                 | 251         | 220           | 31            |         |
| Age                | yrs             | 75.0        | 74.9          | 76.1          | 0.300   |
| Gender             | Male / Female   | 162 / 89    | 134 / 86      | 28 / 3        | <0.001  |
| Comorbidities      | Hypertension    | 51.8 %      | 49.5 %        | 67.7 %        | 0.058   |
|                    | Diabetes        | 25.9 %      | 25.5 %        | 29.0 %        | 0.670   |
|                    | Hyperlipidemia  | 16.7 %      | 15.9 %        | 22.6 %        | 0.352   |
|                    | Cardiovascular  | 14.7 %      | 13.6 %        | 22.6 %        | 0.148   |
|                    | Cerebrovascular | 11.2 %      | 10.5 %        | 16.1 %        | 0.251   |
| Organs             | Esophagus       | 9 (3.6%)    | 7 (3.2%)      | 2 (6.5%)      | 0.307   |
|                    | Stomach         | 94 (37.5%)  | 80 (36.4%)    | 14 (45.2%)    | 0.343   |
|                    | Colon           | 154 (61.4%) | 138 (62.7%)   | 16 (51.6%)    | 0.234   |
| Approach           | Open / Lap      | 95 / 156    | 79 / 141      | 16 / 15       | 0.091   |
| Operative time     | min             | 269         | 261           | 325           | 0.005   |
| Blood loss         | g               | 151         | 135           | 268           | 0.001   |
| Postoperative stay | days            | 18.2        | 13.4          | 52.4          | <0.001  |

### 術後合併症 (Clavien-Dindo ≥IIIa)

1. 縫合不全 8例
  1. 術後イレウス 8例
  3. 肺炎 6例
  4. 腹腔内膿瘍 5例
- 在院死亡 5例(2.0%)

### 術後合併症 (≥IIIa) の予測

|             | P-value | Odds Ratio (95% CI) | Sensitivity | Specificity | PPV    | NPV    |
|-------------|---------|---------------------|-------------|-------------|--------|--------|
| SMI         | 0.036   | 2.32 (1.04-5.15)    | 57.1 %      | 63.5 %      | 17.4 % | 91.7 % |
| PCS of SF-8 | 0.386   | -                   | 34.5 %      | 73.2 %      | 15.9 % | 88.4 % |
| MCS of SF-8 | 0.829   | -                   | 55.2 %      | 47.0 %      | 13.2 % | 87.7 % |
| CAVI        | 0.188   | -                   | 45.0 %      | 69.7 %      | 17.0 % | 90.2 % |

⇒ 性別とSMIの2項目でリスクモデルを構築した。

### Risk Score of Clavien-Dindo ≥IIIa

|     | 0      | 1        | 2    |
|-----|--------|----------|------|
| Sex | Female |          | Male |
| SMI | Normal | Abnormal |      |



| Score | Complication rate |
|-------|-------------------|
| ≤ 1   | 2.7 %             |
| 2     | 10.4 %            |
| 3     | 27.3 %            |

ロジスティック回帰分析を基にモデルを構築した

一方、肝胆膵手術症例(65歳以上)156例を対象とした検討では、29例にIIIa以上の合併症を認めた。在院死亡症例は認めなかった。術前の3因子の中ではCAVIの異常(CAVIが10以上)のみがIIIa以上の合併症を予測する因子として抽出された。そこに合併症と関わる術前因子である性別と術前アルブミン値を含めたリスクモデルを構築すると男性でCAVIの以上を持つ、術前アルブミン値が3.5未満の症例は77.8%に合併症を認めることが示された。これらの結果は、第81回日本臨床外科学会総会、第17回日本消化器外科学会大会などで報告した。現在、消化管と肝胆膵手術に分けて、論文を作成中

である。

### Patient Characteristics

|                    |               | All cases  | Clavien <IIIa | Clavien ≥IIIa | p value |
|--------------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------|
| N                  |               | 156        | 127           | 29            |         |
| Age                | yrs           | 73.4       | 73.1          | 75.1          | 0.052   |
| Sex                | Male / Female | 81 / 75    | 60 / 67       | 21 / 8        | 0.014   |
| Performance Status |               | 0.13       | 0.10          | 0.24          | 0.167   |
| BMI                |               | 23.15      | 23.34         | 22.34         | 0.067   |
| Organs             | Hepa.         | 40 (25.6%) | 30 (23.6%)    | 10 (34.5%)    | 0.227   |
|                    | Panc.         | 38 (24.4%) | 22 (17.3%)    | 16 (55.2%)    | <0.001  |
| Preoperative L/D   | Albumin       | 3.69       | 3.76          | 3.36          | <0.001  |
|                    | HbA1c         | 6.24       | 6.16          | 6.59          | 0.324   |
| Operative time     | min           | 225        | 193           | 366           | <0.001  |
| Blood loss         | g             | 157        | 102           | 398           | <0.001  |
| Postoperative stay | days          | 18.1       | 10.5          | 51.3          | <0.001  |

### 術後合併症 (Clavien-Dindo ≥IIIa)

1. 膵液瘻 12例
2. 胆汁瘻 6例
3. 腹腔内膿瘍 4例

在院死亡 0例

### 術後合併症 (≥IIIa) の予測

|             | P-value      | Odds Ratio (95% CI)       | Sensitivity   | Specificity   | PPV           | NPV           |
|-------------|--------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| SMI         | 0.293        | -                         | 53.6 %        | 57.4 %        | 22.4 %        | 84.3 %        |
| PCS of SF-8 | 0.115        | -                         | 31.8 %        | 82.5 %        | 29.2 %        | 84.2 %        |
| MCS of SF-8 | 0.132        | -                         | 54.5 %        | 62.9 %        | 25.0 %        | 85.9 %        |
| CAVI        | <b>0.035</b> | <b>2.75 (1.05 - 7.20)</b> | <b>47.8 %</b> | <b>75.0 %</b> | <b>35.5 %</b> | <b>83.3 %</b> |

⇒ 性別, 術前Alb, CAVIの3項目でリスクモデルを構築した。

### Risk Score of Clavien-Dindo ≥IIIa

|      | 0      | 1        | 2    |
|------|--------|----------|------|
| Sex  | Female | Male     |      |
| Alb  | >3.5   |          | ≤3.5 |
| CAVI | Normal | Abnormal |      |

↓

| Score | Complication rate |
|-------|-------------------|
| ≤1    | 11.1 %            |
| 2     | 15.4 %            |
| 3     | 46.2 %            |
| 4     | 77.8 %            |

ロジスティック回帰分析を基にモデルを構築した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 0件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>片柳 創、河地茂行                        | 4. 巻<br>43              |
| 2. 論文標題<br>高齢者High Risk症例に対する胃癌局所切除の有用性の検討 | 5. 発行年<br>2016年         |
| 3. 雑誌名<br>癌と化学療法                           | 6. 最初と最後の頁<br>1512-1514 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし              | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>横塚 慧、富田晃一、落合成人、郡司崇裕、沖原正章、佐野 達、筒井りな、田淵 悟、千葉斉一、片柳 創、河地茂行 |
| 2. 発表標題<br>高齢者における健康評価指標を組み合わせた新たな術前リスク評価方法の検討                    |
| 3. 学会等名<br>第26回日本消化器関連学会週間  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>横塚 慧、富田晃一、中川 雅、小金澤 樹、疋田康祐、小林敏倫、佐野 達、筒井りな、田淵 悟、千葉斉一、久田将之、片柳 創、河地茂行 |
| 2. 発表標題<br>高齢者における消化器外科手術対策としての新たな術前リスク評価方法の検討                               |
| 3. 学会等名<br>第119回日本外科学会定期学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>横塚 慧、富田晃一、中川 雅、小金澤 樹、疋田康祐、小林敏倫、佐野 達、筒井りな、桑原 寛、新後閑正敏、田淵 悟、千葉斉一、久田将之、片柳 創、河地茂行 |
| 2. 発表標題<br>高齢者の消化管手術における高リスク患者の検出を目的としたFrailtyに関する新たな術前評価方法の検討                          |
| 3. 学会等名<br>第74回日本消化器外科学会総会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小金澤 樹、富田晃一、中川 雅、横塚 慧、疋田康祐、小林敏倫、佐野 達、筒井りな、千葉斉一、河地茂行 |
| 2. 発表標題<br>高齢者の肝胆膵手術における術後合併症および長期入院の予測を目的とした新たな術前評価方法の検討     |
| 3. 学会等名<br>第74回日本消化器外科学会総会                                    |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>郡司崇裕、富田晃一、千葉斉一、落合成人、横塚 慧、沖原正章、佐野 達、筒井りな、河地茂行 |
| 2. 発表標題<br>高齢者における正確な術前リスク評価を目指した新たな健康評価方法の構築           |
| 3. 学会等名<br>第73回日本消化器外科学会総会                              |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>落合成人、富田晃一、横塚 慧、郡司崇裕、沖原正章、佐野 達、筒井りな、千葉斉一、河地茂行 |
| 2. 発表標題<br>高齢者の肝胆膵手術における正確な術前リスク評価を目指した新たな評価方法の検討       |
| 3. 学会等名<br>第30回日本肝胆膵外科学会学術集会                            |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>幕内洋介、片柳 創、河地茂行      |
| 2. 発表標題<br>85歳以上の超高齢者胃癌手術症例の検討 |
| 3. 学会等名<br>第78回日本臨床外科学会        |
| 4. 発表年<br>2016年                |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)               | 備考 |
|-------|---|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 岩本 整<br><br>(Iwamoto Hitoshi)<br><br>(00338831) | 東京医科大学・医学部・准教授<br><br><br>(32645)   |    |
| 研究分担者 | 佐野 達<br><br>(Sano Toru)<br><br>(00646870)       | 東京医科大学・医学部・助教<br><br><br>(32645)    |    |
| 研究分担者 | 富田 晃一<br><br>(Tomita Koichi)<br><br>(10647267)  | 東京医科大学・医学部・助教<br><br><br>(32645)    |    |
| 研究分担者 | 片柳 創<br><br>(Katayanagi So)<br><br>(90317850)   | 東京医科大学・医学部・臨床准教授<br><br><br>(32645) |    |
| 研究分担者 | 千葉 斉一<br><br>(Chiba Naokazu)<br><br>(90348665)  | 東京医科大学・医学部・准教授<br><br><br>(32645)   |    |