

令和元年6月17日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12931

研究課題名（和文）がん悪液質に対する運動療法プログラムの開発

研究課題名（英文）Development of program for exercise therapy in cancer cachexia

研究代表者

杉浦 英志（Sugiura, Hideshi）

名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授

研究者番号：50303615

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）：がん患者の前向きコホート調査から、がんのステージが進行するにつれて筋力低下やADL（日常生活動作）低下に影響を与えることが明らかになった。また、運動療法プログラムにおいて歩幅増、ピッチ増の歩行が大腿四頭筋の筋活動を増強しており、ウォーキングによる運動療法の有効性が示唆された。がん患者に対するリハビリテーションは術後合併症率の減少や化学療法患者の身体機能の向上、がん骨転移患者の自宅退院率の上昇に寄与するものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歩幅増のウォーキングプログラムによる運動療法の有効性が確認され、がん悪液質による筋力低下や日常生活動作などの低下に対してウォーキングプログラムを含めた運動療法が術後合併症率の減少や身体機能の向上に繋がることが示唆された。これらの情報は今後、がん患者に対するリハビリテーションの向上に寄与するものと思われる。

研究成果の概要（英文）：It was found that progressive stages of cancer affected muscle weakness and decreasing of ADL(activity of daily living) from a cohort study of cancer patients. In a kinetic program, increase of walking steps and walking paces enhanced the muscle activity of quadriceps femoris, and the effectiveness of walking exercises was suggested. It was thought that the rehabilitation for cancer patients contributed to the decrease of postoperative complication rates and the improvement of physical function in chemotherapeutic patients, and the increase of home discharge rates in patients with bone metastasis.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：がん リハビリテーション 悪液質 サルコペニア 運動療法

1. 研究開始当初の背景

近年、加齢にともなったサルコペニアが注目されているが、がん悪液質にともなったサルコペニアに着目した報告はほとんど見られていない。悪液質の状態では腫瘍より産生された炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1、IL-6、アンジオテンシン II 等)が筋線維の分解を促進し、筋崩壊が生じるとされており、がん悪液質にともない、全身筋量の減少、筋力の低下を生ずる。また、不動や活動性の低下をきたすことで廃用性筋萎縮の進行とともに悪循環をきたす。廃用症状の悪化はPSを低下させ、抗がん剤や手術、放射線治療の機会を失うことにもつながる。さらに筋量の減少は呼吸機能障害など筋力低下に伴う機能障害を招来し、死亡率にも影響を与えることになる。一方、運動によって抗炎症サイトカインが分泌されることで炎症性サイトカインの働きが抑制され筋蛋白合成が増加すると考えられており、がん悪液質に伴うサルコペニアに対するリハビリテーションの有用性が報告されてきている。しかしながら、運動療法の具体的なアプローチやがんの病態やステージに応じたリハビリテーションプログラムについては言及されていない。特に体力消耗状態時のリハビリテーションとして、適切な運動療法の内容や強度などについて具体的に効果を示すエビデンスは得られていないというのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、がんの種類やステージ別に日本人におけるがん患者のサルコペニアの現状を前向きコホートで調査していくこと、がんに伴ったサルコペニアに対しての運動療法プログラムの開発、及び運動療法介入の有効性を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

1) がん診療拠点病院におけるがん患者の疫学コホート研究

がん診療拠点 A 病院でがん治療を施行している症例を対象とし、検討項目として、身体情報、悪液質評価(Glasgow Prognostic Score、以下 GPS)、歩行速度及び上下肢筋力を測定する。上肢筋力は油圧式握力計を使用して握力の測定を行なう。下肢筋力はハンドヘルドダイナモメーターを用いて、膝伸展筋力および膝屈曲筋力を測定する。また、開眼片脚起立時間、TUG test、立ち上がりテスト、2ステップテスト、身体活動量、ECOGのPS(performance status)、Barthel indexを調査し、悪液質の進行度と各項目との関連性を検討する。

2) 健常ボランティア(若年健常 20 名)を対象とした運動プログラムの作成

運動プログラムの作成にあたり健常者を対象として筋電図、三次元機能解析器を使用して各運動における関節や筋肉への負荷を計測する。特に運動プログラムにおいて歩行動作(通常歩行と、歩幅増、ピッチ増の2種の速歩、およびスロージョギング)による各筋活動の違いについて検討し、各運動における関節や筋肉への負荷を計測する。

3) 周術期がん患者における運動療法効果

胃がん、大腸がんなどの消化器がんの手術患者を対象とする。患者には作成された運動療法プログラムに従って手術前後に運動指導を行なう。退院後も患者本人により運動療法を継続する。評価項目は手術前、術後6ヶ月における術後合併症率を含め、横断的調査で施行した各項目(CPX、

筋力、筋量、バランス能力テスト、抑うつテスト、栄養状態など)について調査を行なう。

4) がん化学療法患者における運動療法効果

骨肉腫患者に対して化学療法施行中の症例を対象とする。同様に作成された運動療法プログラムに従って化学療法前後に運動指導を行なう。評価項目は運動療法開始後 6 ヶ月までの間の骨髄抑制を含めた回復率、及び横断的調査で施行した各項目(筋力、筋量、バランス能力テスト、抑うつテスト、栄養状態など)について調査を行なう。

5) がん骨転移患者に対するリハビリテーション

がんの骨転移を生じている患者を対象とする。骨転移患者では荷重による病的骨折のリスクがあるために荷重負荷運動は行わず、非荷重運動とする。作成した運動療法プログラムに従って運動指導を行ない、自宅退院率及び自宅退院の有無に与える影響について検討を行う。

4. 研究成果

1) がん診療拠点病院におけるがん患者の疫学コホート研究

研究協力病院において、がん治療を施行した 45 名をエントリーした。内訳は男性 27 例、女性 18 例、骨折時年齢は平均 69.0 歳(24-92 歳)であり、原発巣は肺癌 10 例、悪性リンパ腫 10 例、骨軟部肉腫 8 例、白血病 6 例、大腸癌 5 例、その他 6 例であった。手術治療患者 18 例、化学療法及び放射線治療中患者 27 例であった。年齢、身長、体重、PS、HDS-R、握力、膝伸展筋力、下腿周囲長、10m 歩行速度、TUG、Barthel Index、総蛋白、アルブミン、CRP、白血球数、ヘモグロビン、リンパ球数等の血液検査データを抽出した。悪液質の状態を確認する上で GPS と各項目の関連を評価すると、GPS の上昇につれて、膝進展筋力や下腿周囲長は低下する傾向にあり、Barthel Index も同様に GPS の上昇につれて低下傾向を示した(図 1)。特に、移乗動作や排便、排尿動作など基本的な日常動作において影響が大きいと思われた。これらのことから、がんのステージが進行するにつれて筋力低下や ADL 低下に影響を与えることが明らかになった。

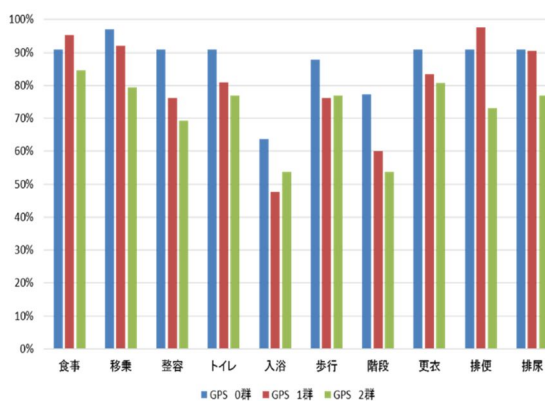


図1. 各ADL項目とGPSとの関連

2) 健常ボランティアを対象とした運動プログラムの開発

健常ボランティア 10 名を対象として筋電図、三次元機能解析器を使用し、特に歩行動作による各筋活動の違いについて検討を行った。通常歩行と、歩幅増、ピッチ増の 2 種の速歩、およびスロージョギングについて、歩行 1 周期の間の最大の筋活動(RMS で算出)を大腿直筋、内側広筋、外側広筋、半腱様筋、前脛骨筋、腓腹筋外側頭、ヒラメ筋について筋肉毎に比較したところ、通常歩行に対する歩幅増において全体的に筋活動は全ての筋で増加しており平均値でみると大腿四頭筋が約 300% 増で表された(図 2)。各筋との比較では通常歩行と大また歩行間で半腱様筋と

ヒラメ筋において有意差が認められた。また、通常歩行に対するピッチ増での速歩時の比較では、やはり全体的に筋活動は全ての筋で増加していたが、大腿四頭筋の増加は平均約 250% 増であり、歩幅増の場合より少ない傾向であった。さらに、通常歩行とスロージョギングでの比較においても全体的に筋活動は全ての筋で増加していたが、通常歩行との間において大腿四頭筋の増加は平均約 220% 増であり、同様に歩幅増の場合より少ない傾向であった。

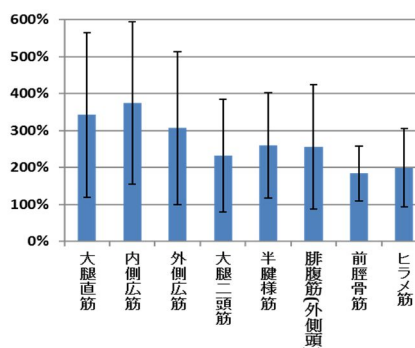


図2. 通常歩行に対する歩幅増での速歩時の最大筋電RMSの増加割合

3) 周術期がん患者における運動療法効果

研究協力病院 (B 病院) において、消化器がん手術を施行し、術前・退院時ともに ADL が自立であった周術期患者 34 例に対し、術前リハビリテーションとして手術 2 日前より呼吸指導や起居動作指導を実施、手術翌日より術後リハビリテーションを行い、ウォーキングを中心とした運動プログラムによる運動療法を行った。患者の内訳は男性 23 例、女性 11 例、手術時年齢は平均 70.7 歳であり、原発巣は大腸癌 23 例、胃癌 10 例、肝癌 1 例であった。術式は開腹術 20 例、腹腔鏡視下術 14 例であった。縫合不全、麻痺性イレウス、胆汁瘻、膵液瘻など何らかの合併症を生じた症例は 12 例 (35%) であった。合併症あり群と合併症なし群において、年齢、身長、体重、術前 PS、手術時間、出血量や握力、膝伸展筋力、下腿周囲長、10m 歩行速度、TUG 等の身体機能及び在院日数、絶食日数、リハ単位数について、両群の比較検討を行ったところ、在院日数、絶食日数、リハ単位数はいずれも有意差を認め、合併症あり群では在院日数、絶食日数が長く、リハ単位数は少ない傾向を示した。また、身体機能については入院中の運動療法介入により退院時の ADL は自立していたが、両群とも術前の身体機能までには回復していなかった。特に合併症あり群では、体重、握力、膝伸展筋力、WBI (体重支持指数) が有意に低下していた。さらに、術前呼吸機能と呼吸筋力・身体機能との関連を検討したところ、握力と肺活量との間に関連性が認められた。握力は全身筋量・筋力を反映しているため、術前に全身筋力の運動療法を行うことが肺活量改善につながり、術後の肺合併症を減少させる可能性が示唆された。

4) がん化学療法患者における運動療法効果

研究協力病院 (C 病院) において過去 3 年間に膝周囲発生の骨肉腫に対して腫瘍用人工膝関節置換術を行い、術後がんリハビリテーションを施行した 8 例を対象とした。内訳は男性 7 例、女性 1 例、平均年齢 18.7 歳で、腫瘍部位は大腿骨遠位 2 例、脛骨近位 6 例であった。手術時間は平均 593 分、術中出血量は平均 1396ml、大腿四頭筋切除数は平均 2.2 個、術後の免荷期間は平均 30 ヶ月、術後の膝関節固定期間は平均 16.2 ヶ月であった。術前後の化学療法は全例、MTX、CDDP、IFO、ADR による多剤併用療法を行い、リハビリテーションは術後より開始した。退院まで (術後 6 ヶ月) のリハ実施率は 77% ~ 98% (平均 85%)、退院時 ROM は平均 112.5 度 (90 ~ 125 度)、

退院時膝伸展ラグは平均 11.3 度 (0 ~ 30 度) であった。また、退院時の ROM は BMI、体重と強い相関 ($R^2 = 0.82, 0.66$) がみられ、伸展ラグに対しては身長、リハビリ実施率と相関を示した ($R^2 = 0.40, 0.19$)。化学療法を施行中の膝周囲発生骨肉腫患者において、リハビリテーションの実施率や肥満のコントロールが術後の伸展ラグや膝関節の ROM に影響を与える可能性があるため、化学療法の副作用などにより、リハビリの実施率が少ない症例においては、術後十分なフォローが必要であると考えられた。

5) がん骨転移患者に対するリハビリテーション

研究協力病院 (D病院) においてがんの骨転移と診断され運動療法介入をおこなった症例を対象とし、組織型、PS、骨転移数、骨症状の有無、照射の有無、病的骨折の有無、骨修飾薬の有無、骨転移の手術の有無、家族構成などの因子が自宅退院の有無に与える影響について検討を行った。自宅退院となったのは約半数 (50%) であったが、最も良好な PS が 2 以下で自力歩行が可能な症例が有意に自宅退院へと導くことができた。入院中に治療を有する骨転移が見つかった場合、家族構成や家庭環境を考えながら自宅退院を目標にして機能低下が最小限となるように早期からリハビリテーション介入をすることが重要であり、がん骨転移患者に対しても入院中のリハビリテーションの有効性が示された。今後がん患者における有益な情報を提供するものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Watanabe T, Nojima I, Sugiura H, Yacoubi B, Christou EA: Voluntary control of forward leaning posture relates to low-frequency neural inputs to the medial gastrocnemius muscle. GAIT & POSTURE. 68:187-192, 2019.
DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.11.026 ISSN: 0966-6362 査読有り
2. 杉浦英志, 松永直道, 柳澤卓也, 松山琴音, 森長真言, 亀高 諭: がん悪液質におけるサルコペニアと運動療法. Medical Science Digest 45(6) :366-369, 2019.
ISSN: 1347-4340 査読無し

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 右高沙妃, 柳澤卓也, 帆凜子, 杉浦英志, 板津慶太: 消化器がん術後合併症の有無が身体機能に与える影響. 第 7 回日本がんリハビリテーション研究会, (神戸), 2018 年
2. 杉浦英志, 西田佳弘, 門野泉, 岡田貴士, 菱田愛加, 杉山純也: がんのリハビリテーション患者における GPS スコアと身体機能についての検討. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学会学術集会, (福岡), 2018 年
3. 吉田雅博, 杉浦英志: がんのリハビリテーションを行った骨転移症例の転帰について. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学会学術集会, (福岡), 2018 年
4. 水澤順, 杉浦英志, 鈴木康雄, 松井康素: 健康増進を目的とした効果的な歩行様式の検討 -

下肢の筋活動に着目して - 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会, (福岡), 2018 年

5. 松永直道, 柳澤卓也, 佐竹正明, 帆濤子, 右高沙妃, 杉浦英志: 消化器がん患者における術前呼吸機能と呼吸筋力・身体機能の関連について. 第 8 回日本がんリハビリテーション研究会, (札幌), 2018 年
6. 櫻木聡, 渡邊潤子, 渡辺伸一, 山田智恵, 杉浦英志: 膝周囲小児骨肉腫患者における術後膝屈曲 ROM および膝伸展ラグに与える因子の検討. 第 8 回日本がんリハビリテーション研究会, (札幌), 2018 年
7. 早藤亮兵, 松川千賀子, 中澤正樹, 真方淳一, 岩城絵里奈, 黒木優子, 奥田陽一, 山田芳久, 杉浦英志: がんリハビリ患者の BMI と身体機能の関係. 第 6 回日本がんリハビリテーション研究会, (横浜), 2017 年
8. 吉田雅博, 杉浦英志: 転移性大腿骨骨腫瘍の病的骨折に対する手術治療と術後歩行能力. 第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会, (京都), 2016 年
9. 杉浦英志, 西田佳弘, 門野泉, 岡田貴士, 吉田雅博, 筑紫聡: 上腕骨病的骨折の手術治療における合併症と術後 QOL についての検討. 第 39 回日本リハビリテーション医学会中部・東海地方会, (名古屋), 2016 年

〔図書〕(計 1 件)

著書

1. 松井康素, 杉浦英志, 鈴木康雄: 筋電計を用いて測定する下肢の筋活動から見た健康増進のための効果的な運動法の検討. デサントスポーツ科学, 38: 232-244, 2017. ISSN 0285-5739

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 松井 康素

ローマ字氏名: Matsui Yasumoto

所属研究機関名: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

部局名: ロコモフレイルセンター

職名: 部長

研究者番号 (8 桁): 50501623

(2) 研究協力者

研究分担者氏名: 鈴木 康雄

ローマ字氏名: Suzuki Yasuo

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。