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　６ 年　６ 月 ２６ 日現在

機関番号：３４４１７
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2023
課題番号：２０Ｋ０９００７

研究課題名（和文）高齢食道癌患者に対する術前化学療法施行中の運動・栄養介入の有用性試験

研究課題名（英文）A trial of exercise and nutrition treatment for aged esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy

研究代表者
山崎　誠（YAMASAKI, Makoto）

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：５０４４４５１８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：超高齢社会を迎えた現在、高齢者癌治療の適正化が求められている。本研究は、高齢者食道癌の術前治療中の運動・栄養介入により、身体機能改善を図り、癌治療を安全に乗り越えていくことができるかどうかを明らかにすることを目的として実施した。介入群・非介入群、それぞれ30例を当初の計画通り60例登録が完了し、短期成績のデータの収集を終了した。
主要評価項目である化学療法前後の腸腰筋量の変化は、介入群で有意に筋肉量低下を抑制することができた。また、術後合併症は非介入群に対して介入群で有意に減少した。化学療法中の運動・栄養介入が身体機能の低下を防止できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまでの高齢がん患者に対する治療は、高齢者の生活機能の低下を評価して、安全に（強度を弱めて）治療することを中心に開発が進められてきた。本試験の結果、新たな全身振動トレーニングとアミノ酸摂取という運動・栄養介入によって安全に身体機能を向上させることができ、かつ手術治療成績を向上させることが明らかになりました。この結果は高齢がん患者に対する治療戦略に新たな道筋になると考えられ、社会的に非常に意義のある結果である。

研究成果の概要（英文）：In super-aged society, there is a need to optimize cancer treatment for the elderly. This study was conducted to clarify whether exercise and nutritional intervention during preoperative treatment for elderly esophageal cancer can be safe and feasible, and improve physical function.
60 cases were registered, 30 cases each in the intervention and non-intervention groups, and the analysis of short-term outcome data was completed. The reduction rate in psoas muscle mass before and after chemotherapy, which was the primary endpoint, was significantly suppressed in the intervention group. In addition, postoperative complications were significantly reduced in the intervention group compared to the non-intervention group. This suggests that exercise and nutritional intervention during chemotherapy may be relatively safe and able to prevent a decline in physical function.

研究分野：上部消化管外科

キーワード：高齢癌患者　フレイル　運動・栄養介入

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

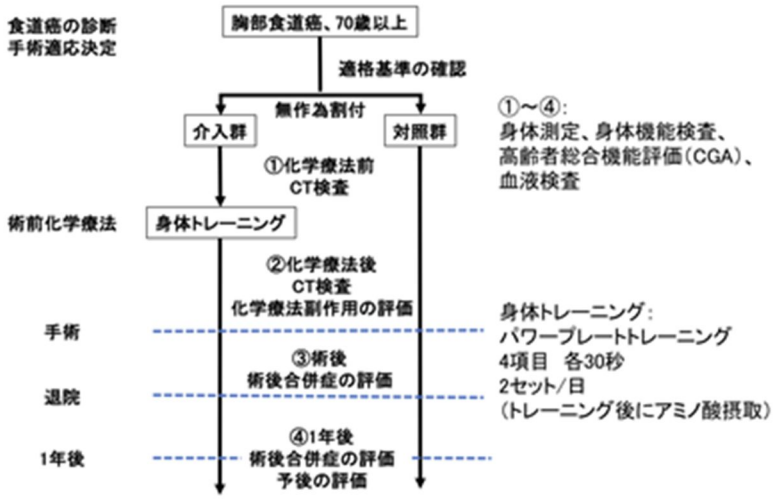
超高齢社会を迎えた現在、癌治療を受ける患者も高齢化しており、術後合併症の発生頻度の増加や予後への影響が問題となっており、高齢者癌治療の適正化が求められている。
我々はこれまで高齢者を対象に術前の高齢者総合機能評価(GA)、筋力を含めた身体機能評価が術後合併症または予後を予測することに有用であることを報告してきた(Geriatr Gerontol Int 2015, World J Surg 2016, Ann Surgical Oncol 2019)。高齢者がん患者における治療適応の決定には精神神経・身体的・社会的機能の評価が重要であり、これらの機能低下いわゆるフレイル状態にある高齢患者に対する新たな治療戦略の構築が重要になってきている。
現在、国内外において胃癌や肺癌など様々な癌腫でフレイルな高齢患者に対して、化学療法の投与方法や投与量の調節による適正化を目指した臨床試験が行われている。
一方で、高齢者の精神・神経、身体機能は適切な介入により機能の向上が見られるとされているものの、それら機能の改善によって術後成績の改善がみられるかという検証は未だされていない。
そこで、高齢フレイル患者に対して、治療前または治療中に適切な介入を行うことができれば、GA を改善させて治療強度を落とすことなく安全に癌治療を行うことができる可能性があるとして、本研究を開始することとした。

２．研究の目的

超高齢社会を迎えた現在、癌治療を受ける患者も高齢化しており、術後合併症の発生頻度の増加や予後への影響が問題となっており、高齢者癌治療の適正化が求められている。これまで生活機能の低下した高齢者をいかに評価して、安全に（強度を弱めて）治療することを中心に高齢者がん治療の開発が進められてきたが、虚弱（フレイル）高齢者は適切な介入により生活機能を正常に戻すことが可能な状態であることが明らかになってきた。そこで、本研究では術前化学療法中の運動介入とアミノ酸摂取が身体機能を向上させ術後成績の向上に寄与するかについて臨床・基礎の両面から明らかにし、安全かつ予後の改善をはかることを目的として、本研究を計画した。

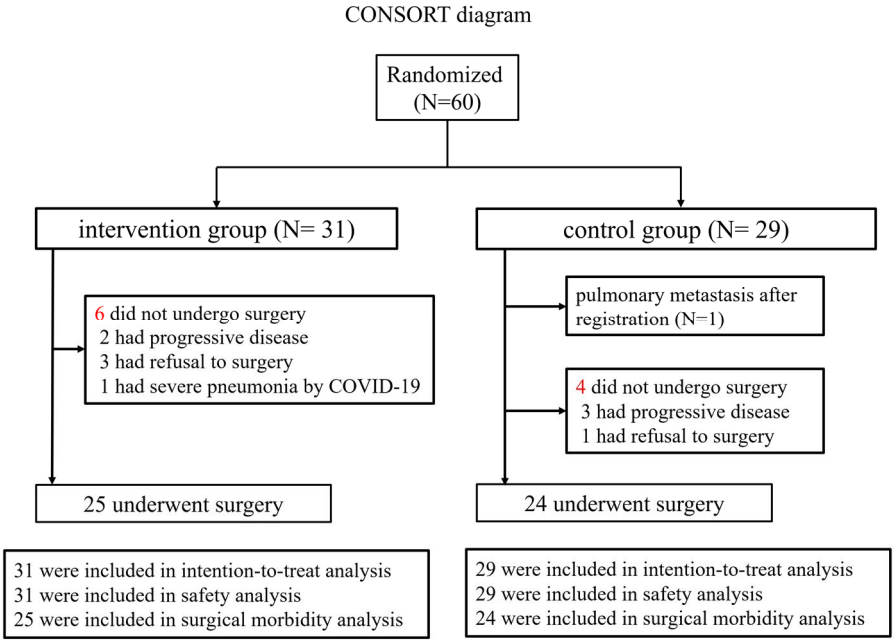
３．研究の方法

本研究では、65 歳以上の高齢食道癌手術患者 60 例を対象に、術前化学療法中に全身振動トレーニングによる運動介入および運動後のアミノ酸摂取を行う介入群と通常通り化学療法を行う対照群の 2 群にランダム化割付し、化学療法前後の筋肉量変化（CT による腸腰筋の断面積による評価を主たる評価項目として、術後合併症の発生率などを副次的評価項目として、高齢者食道癌患者における術前の運動介入及ぶアミノ酸摂取の有用性を検討することとした。シェーマは以下の図の通りで、各群 30 例の登録を行うこととした。



４．研究成果

当初の計画通り 60 例登録が完了し、短期成績のデータの収集を終了した。
Consort diagram をいかに示す。介入群：31 例、対照群：29 例が登録され、それぞれ 25 名と 24 名が手術を施行した。筋肉量の変化は全ての症例で、術後合併症は手術を施行した症例で解析を行った。



患者背景は有意差を認めなかった。化学療法施行中の有害事象については、好中球減少が介入群で有意に少ない結果であった。他の有害事象においては、2 群間で有意差を認めなかった。介入群における運動施行割合は 85%、アミノ酸飲料摂取割合は 80%であった。
主たる評価項目である CT による腸腰筋断面積の変化は介入群では-0.84±7.50%であったのに対し、対照群では-4.69±7.04%と有意に介入群で筋肉量の減少を抑制した(p=0.047)。また歩行速度や最大二歩幅、握力、体重の変化においては 2 群間で有意差を認めなかった。

	化学療法前後での変化		
	介入群	対照群	p-value
PMI(cm^2/m^2)	-0.8±7.5	-4.7±7.0	0.047
歩行速度(m/s)	5.8±23.7	-2.7±22.9	0.21
最大2歩幅(m)	1.3±18.3	-5.0±12.2	0.20
握力[右](kg)	-1.6±9.6	-5.5±19.1	0.35
握力[左](kg)	-7.7±12.9	-7.0±14.7	0.86
BMI(kg/m^2)	-1.7±3.8	-2.3±4.5	0.60

また、術後合併症は非介入群に対して介入群で有意に減少した。
この結果から、化学療法中の運動・栄養介入が身体機能の低下を防止できる可能性が示唆された。これまでの高齢がん患者に対する治療は、高齢者の生活機能の低下を評価して、安全に（強度を弱めて）治療することを中心に開発が進められてきた。本試験の結果、新たな全身振動トレーニングとアミノ酸摂取という運動・栄養介入によって安全に身体機能を向上させることができ、かつ手術治療成績を向上させることが明らかになりました。この結果は高齢がん患者に対する治療戦略に新たな道筋になると考えられ、社会的に非常に意義のある結果であると考える。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計10件（うち招待講演　9件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 山﨑誠
２．発表標題 食道癌術前化学療法中における支持療法
３．学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 山﨑誠
２．発表標題 Development of aggressive supportive treatment for elderly esophageal cancer patients
３．学会等名 第77回日本消化器外科学会総会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 山﨑誠
２．発表標題 食道癌術前化学療法における新たな支持療法としての栄養・運動介入
３．学会等名 第37回日本臨床栄養代謝学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 山崎誠
２．発表標題 高齢食道癌患者治療戦略における高齢者総合機能評価の役割
３．学会等名 第 76 回日本消化器外科学会総会（招待講演）
４．発表年 2021年

１．発表者名 山崎誠、松浦紀大、本告正明、松永知之、牧野知紀、田中晃司、藤谷和正、藤原義之、江口英利、土岐祐一郎
２．発表標題 高齢食道癌に対する新たな治療法開発 ～術前化学療法中運動・栄養介入比較試験～
３．学会等名 第75回日本食道学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2021年

１．発表者名 山崎誠
２．発表標題 高齢者食道癌手術における フレイル・サルコペニアの意義と対策
３．学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会（招待講演）
４．発表年 2021年

１．発表者名 山崎誠
２．発表標題 高齢食道癌に対する新たな治療法開発 ～術前化学療法中運動・栄養介入比較試験～
３．学会等名 第37回日本臨床栄養代謝学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 山崎誠
２．発表標題 元気にがんを治すということ　- がん治療における栄養・運動介入 -
３．学会等名 第10回日本リハビリテーション栄養学会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 山崎誠、松浦紀大、本告正明、松永知之、牧野知紀、田中晃司、藤谷和正、藤原義之、江口英利、土岐祐一郎
２．発表標題 高齢食道癌患者治療戦略における高齢者総合機能評価の役割
３．学会等名 第76回日本消化器外科学会総会（招待講演）
４．発表年 2021年

１．発表者名 山崎誠、本告正明、松永知之、宍戸裕二、山下公太郎、田中晃司、宮崎安弘、牧野知紀、藤谷和正、藤原義之、土岐祐一郎
２．発表標題 高齢食道癌に対する新たな治療法開発 ～術前化学療法中運動・栄養介入比較試験～
３．学会等名 第75回日本食道学会学術集会
４．発表年 2021年

〔図書〕　計0件

〔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
研究分担者	松浦　記大 (MATSUURA Norihiro) (90804477)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	山下　公太郎 (YAMASHITA Koutaro) (20747159)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	田中　晃司 (TANAKA Koji) (70621019)	大阪大学・医学部附属病院・助教 (14401)	

６．研究組織（つづき）

	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
研究分担者	牧野　知紀 (MAKINO Tomoki) (80528620)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	西塔　拓郎 (SAITO Takuro) (20646468)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	高橋　剛 (TAKAHASHI Tsuyoshi) (50452389)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	黒川　幸典 (KUROKAWA Yukinori) (10470197)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授 (14401)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関